(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公房番号

特開平11-158072 (43) 公開日 平成11年(1999) 6月15日

| (51) Int.Cl.* | | 織別記号 | | FI | | | | | | |
|---------------|--------|-------------------|------|------|-----|--------|-----|---------|-------|----------------|
| A 6 1 K | 31/505 | AED | | A 6 | 1 K | 31/505 | | AED | | |
| | | AAB | | | | | | AAB | | |
| | 31/195 | AGA | | | | 31/195 | | AGA | | |
| | 31/40 | | | | | 31/40 | | | | |
| | 45/00 | | | | | 45/00 | | | | |
| | | | 審查請求 | 未請求 | 請求 | 項の数10 | OL | (全 43] | 頁) | 最終頁に続く |
| (21) 出願番4 | 9 | 特順平10-245269 | | (71) | 出職人 | 397067 | 152 | | | |
| | | | | | | ファイ | ザー・ | プロダクン | y • 1 | (ンク |
| (22)出顧日 | | 平成10年(1998) 8月31日 | | | | アメリ | 力合衆 | 国コネチカ | カット | 州グロトン市 |
| | | | | | | イース | タン・ | ポイント・ | · 🗆 - | - F |
| (31)優先権主 | 主張番号 | 60/058098 | | (72) | 発明者 | ナパート | ランド | ・レオ・ラ | チェナ | k |
| (32)優先日 | | 1997年9月5日 | | | | アメリ | カ合衆 | 国コネチカ | bッ i | -州06385, ウ |
| (33)優先権主 | 主張国 | 米国 (US) | | | | オータ | ーフォ | 一片, ホン | L-1, | リング・ドライ |
| | | | | 1 | | 77 | | | | |
| | | | | (72) | 発明者 | フラン | ク・サ | ミュエル・ | ・メン | イニティ |
| | | | | - | | アメリ | 力合衆 | 国コネチカ | bット | ₩06355, E |
| | | | | | | スティ | ック, | レイノルフ | ۲۰E | ル・ロード |
| | | | | 1 | | 10 | | | | |
| | | | | (74) | 代理人 | . 弁理士 | 社本 | 一夫 | (4) 4 | 名) |
| | | | | | | | | | | 最終頁に続く |

(54) 【発明の名称】 ドーパミンアゴニスト療法に付除するジスキネジーを処置するためにAMPAレセプターアンタ ゴニストを投与する方法

(57)【要約】

(修正有) 【課題】 哺乳動物のドーパミンアゴニスト療法に付随

するジスケネジーを処置する方法を提供する。

【解決手段】 哺乳動物のドーバミンアゴニスト療法に 付随するジスケネジーを処置する方法であって、前記哺 乳動物に、本明細書で定義するAMPAレセプターのア ンタゴニストである化合物を投与することを含む方法。 本発明でいうドーパミンアゴニスト療法とは、概して、 中枢神経系の疾患、例えば、パーキンソン病の処置にお いて使用される。AMPAレセプターのアンタゴニスト である化合物の一例を示すと次の化合物になる。(S) -3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(5-ジ エチルアミノメチルー2-フルオローフェニル)ービニ ル]-6-フルオロー3H-キナゾリン-4-オン。

【特許請求の範囲】

【請求項 】】 哺乳動物のドーバミンアゴニスト療法に 付随するジスキネジーを処置する方法であって、前記哺 乳動物に、群(A)、(B)、(C)、(D)、(E) もしくは (F) の内に入る化合物、または、前記化合物 の薬学的に許容可能な塩の前記ジスキネジーを処置する のに有効な量を投与することを含み、群 (A):

(B)、(C)、(D)、(E) および(F)が、以下 のように:

(A) (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -2- 10 「2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオロ-フ ェニル) -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン -4-オン; (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -2-[2-(6-ジエチルアミノメチルービリジン-2 - イル) - ビニル] - 6 - フルオロ- 3 H - キナゾリン -4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(4-ジエチルアミノメチルーピリジン-2 ーイル)ービニル]ー6ーフルオロー3Hーキナゾリン -4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-イル) - ビニル] - 6 - フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-プロモ-フェニル) -2 - [2 − (6 − ジエチルアミノメチル−ピリジン−2 − イル) - ビニル] - 6 - フルオロー3 H - キナゾリンー 4-オン; (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -6 -フルオロー2 - [2 - (6 - メトキシメチルーピリジ ン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オ ン; (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -6-フル オロー2 - [2 - (4 - メチルーピリミジンー2 - イ ル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ-2-(2-16-イソプロピルアミノーメチル)ーピリジン -2-イル]-エチル}-3H-キナゾリン-4-オ ン; (S) -6-フルオロ-2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-イル)-ビニル]-3-(2-メチル -フェニル)-3H-キナゾリン-4-オン:(S)-3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-[2-(2-メチルーチアゾール-4-イル)ービニ - [2-ジメチルアミノメチルーチアゾール−4−イ ル)ービニル]ー6ーフルオロー3ー(2ーフルオロー フェニル) -3H-キナゾリン-4-オン;(S)-3- (2-ブロモ-フェニル) - 6-フルオロ-2-[2 (2-メチルーチアゾールー4-イル)ービニル]ー 3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロ ローフェニル) -2- [2-(2-メチルーチアゾール -4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オ ン: (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -6-フル オロー2 - (2 - ビリジン - 2 - イルービニル) - 3 H -キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-プロモ- 50

フェニル) -2-(2-ビリジン-2-イルービニル) -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-クロロ-2-(2-ピリジン-2-イル-ピニル)-3-o-ト リル-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2 クロローフェニル) -2- [2-(6-メチルーピリ ジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-クロロ-2-[2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3-0-トリル-3 H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ -フェニル) -6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2 イルーエチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; (S) -6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾ リン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-カルボア ルデヒド; (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -6 -フルオロ-2-[2-(6-メチルアミノメチルーピ リジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4 -オン; (S) -N- (6-{2-[3-(2-クロロ -フェニル) - 6 - フルオロー4 - オキソー3、4 - ジ 2-[2-(6-エチルアミノメチルーピリジン-2- 20 ヒドローキナゾリン-2-イル]ービニル}ーピリジン -2-イルメチル) -N-メチル-アセトアミド; (S) -6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロー4-オキソー3, 4-ジヒドローキナゾ リン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-カルボニ トリル: (S) -3-(2-フルオロ-フェニル)-2 (2-ビリジン-2-イルービニル)-3H-キナゾ リン-4-オン; (S) -3-(2-プロモ-フェニ ル) -6-フルオロ-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オン:(S)-3-(4-プロモ-2-クロロ-フェニル) -6-フルオロ -2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3H-キ ナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロローフェ ニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチルーピリ ジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -N- (6-{2-[3-(2-クロロー フェニル) -6-フルオロ-4-オキソー3.4-ジヒ ドローキナゾリン2-イル1-ビニルトービリジン-2 -イルメチル) -N-エチル-アセトアミド; (S) -3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2-40 [2-(6-フルオロメチルービリジン-2-イル)-ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン: (S) -3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-「2-(6 - ピロリジン - 1 - イルメチルーピリジン - 2 - イ ル) -エチル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル) -2-[2-(6-{[エチル (2-ヒドロキシーエチル)ーアミノ]ーメ チル} - ピリジン-2-イル) - ピニル] -6-フルオ ロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-{2-[6-(イソプロビルアミノーメチル)ービリジンー2ーイ

ル] -ビニル} -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ-2-{2-[6-(2-メチルーピペリジン-1-イルメチ ル) - ビリジン-2-イル] - ビニル} - 3 H - キナゾ リン-4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニ ル) -2 - [2 - (6 -エトキシメチルーピリジン-2 - イル) - ビニル] - 6 - フルオロ- 3 H - キナゾリン -4-オン; (S) -3- (2-クロローフェニル) -2- [2-[6-(2,5-ジヒドローピロール-1-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2- (2-[6-(4-メチルーピペリジン-1-イルメチル)-ビリジン-2-イル]-ビニル}-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-プロモ-2-[2-(6-メチ ルービリジン-2-イル) -ビニル] -3-o-トリル -3H-+ナゾリン-4-オン; (S)-6-プロモー 2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3-o-ト リル-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-フル リジン-2-イルーピニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 3 - (2 - クロローフェニル) - 6 - メ チル-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H -キナゾリン-4-オン: (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -2- [2-(6-ジメチルアミノメチルー ビリジン-2-イル) -ビニル] -6-フルオロ-3II -キナゾリン-4-オン; (S) -6-フルオロ-3-(2-フルオローフェニル) -2-[2-(6-メチル -ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン 2-[2-(6-{[2-ジメチルアミノ-エチル)-メチルーアミノ] -メチル} ビリジン-2-イル) -ビ (S) -3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ 2 - [2 - (6 - ヒドロキシメチルーピリジン-2 -イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) - 酢酸6 - {2-[3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-イ ロモーフェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4 -ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリ ジン-2-カルボアルデヒド; (S) -3-(2-ブロ モーフェニル) -2 - [2 - (6 - ジェチルアミノメチルービリジン-2-イル) -ビニル] -3H-キナゾリ ン-4-オン; (S)-酢酸6-{2-[3-(2-ブ ロモーフェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4 ージヒドローキナゾリンー2-イル]ービニル}ーピリ ジン-2-イルメチルエステル; (S) -ジエチルアミ

3

6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒドロ-キナゾ リン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-イルメチ ルエステル; (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -2-「2-(6-ジフルオロメチルービリジン-2-イ ル) -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4 -オン; (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -6-フルオロー2-[2-(6-メトキシーピリジン-2-イル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン-4 - オン; (S) -2- {2- [3- (2-クロローフェニル) -イルメチル) - ビリジン-2-イル] - ビニル} -6- 10 6-フルオロ-4-オキソ-3.4-ジヒドローキナゾ リン-2-イル]-ピニル]-6-メチル-ニコチノニ トリル: (S) -2- {2-[3-(2-クロローフェ ニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ -キナゾリン-2-イル]-エチル}-6-メチルーニ コチノニトリル: (S) -3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロ-2-(2-ビリミジン-2-イル -エチル) -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3 (2-クロローフェニル) -2-[2-(4.6-ジ メチルーピリミジンー2ーイル)ービニル]ー6ーフル オロ-3-(2-フルオロ-フェニル)-2-(2-ビ 20 オロ-3H~キナゾリン-4~オン; (S)-2-{2 [3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4 -オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル] - ビニル } ~ ニコチノニトリル; (S) - 3 - (2 - ク ロローフェニル) -6-フルオロ-2-(2-{6-[(3-メチループチルアミノ)ーメチル]ーピリジン -2-イル) -エチル) -3H-キナゾリン-4-オ ン: (S) -2-{2-[3-(2-クロロ-フェニ ル) -6-フルオロ~4-オキソ-3、4-ジヒドロー キナゾリン-2-イル]-エチル}-ニコチノニトリ -4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル) - 30 ル; (S) ~2-[2-(6-クロロー4-オキソー3 -o-トリル-3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ル) -ビニル] -ベンゾニトリル; (S) -2- (2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4-オキソー3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-(2-プロモーフェニル) -6-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシメチルーピリジン-2-イル) -ビニ ル] -3H~キナゾリン-4-オン: および、(S) -3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-ルメチルエステル: (S) -6-{2-[3-(2-ブ 40 [2-(6-ピロリジン-1-イルメチルーピリジン-2-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (B) (S) −6 − フルオロ−2 − [2 − (2 − フル オローフェニル)ービニル]-3-(2-メチルーピリ ジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -2-{2-[6-フルオロ-3-(2-メチル - ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒド ローキナゾリン-2-イル]ービニル}ーベンゾニトリ ル; (S) -2-{2-[6-フルオロ-3-(2-メ チルピリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒ ノー酢酸 6 - {2 - [3 - (2 - クロローフェニル) - 50 ドロキナゾリン-2 - イル] - ビニル) - ベンゾニトリ

ル: (S) -2-{2-[3-(2-クロロービリジン -3-イル)-6-フルオロー4-オキソー3、4-ジ ヒドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベンゾニト リル; (S) -2-{2-[6-フルオロ-3-(2-メチルーピリジンー3-イル)-4-オキソー3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル]-4-メ チルーベンゾニトリル; (S) -2- {2- [3- (2 -メチル-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4 ージヒドローキナゾリンー2ーイル]ービニル}ーベン -ビリジン-3-イル)-2-[2-(チアゾール-2 -イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-フルオロ-3-(2-メチルーピリジン-3-イル)-2-[2-(2-メチルーチアゾール-4 - イル) - ビニル1 - 3 H - キナゾリン- 4 - オン; (S) -6-フルオロー3-(2-メチルーピリジンー 3-イル)-2-[2-(4-メチルーチアゾル-4-イル) - 3 H - キナゾリン- 4 - オン; (S) - 2 -「2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオローフ ェニル) -ビニル] -6-フルオロ-3-(2-メチル 20 -ビリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オ ン: (S) -6-フルオロ-2-「2-(2-フルオロ -5-ビロリジン-1-イルメチルーフェニル)ービニ μ] -3-(2-メチルービリジン-3-イル) <math>-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-2-「2-(2-フルオロ-フ ェニル) - ビニル] - 3H - キナゾリン - 4 - オン:(S) -3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6 -フルオロー2 - [2 - (6 - メチルーフェニルー2 -イル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロロービリジン-3-イル) -6 -フルオロ-2-[2-(フルオロ-フェニル)-ビニ ル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-クロ ロー2-「2-(2-フルオローフェニル)ーピニル] -3-(2-メチルービリジン-3-イル)-3H-キ ナゾリン-4-オン; (S) -6-クロロ-2-[2-(2-フルオローフェニル)ービニル]-3-(3-メ チルー1-オキシーピリジン-4-イル)-3H-キナ ゾリン-4-オン: (S) -3-{2-(3-(2-ク ソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニ (2-クロロービリジン-3-イル)-4-オキソー 3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル] ーベンズアルデヒド; (S)~3~(2-クロローピリ ジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-(3-ヒ ドロキシメチル-フェニル) -ビニル] -3H-キナゾ リン-4-オン: (S)-3-(2-クロロービリジン -3-イル)-2-{2-[3-(1,4-ジオキサー

5

-フェニル]-ビニル}-6-フルオロ-3H-キナゾ リン-4-オン; (S) -3-(2-クロロービリジン -3-イル)-6-フルオロ-2-{2-[3-(4-ピロリジン-1-イル-ピペリジン-1-イルメチル) -フェニル] - ビニル} - 3 H - キナゾリン - 4 - オ ン: (S) -2-{2-[3-(2-クロロービリジン -3-イル) -6-フルオロ-4-オキソ-3. 4-ジ ヒドローキナゾリン-2-イル] -ビニル} -ベンゾニ トリル: (S) -2-{2-[3-(2-クロロービリ ゾニトリル: (S) -6-フルオロ-3-(2-メチル 10 ジン-3-イル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キ ナゾリンー2-イル] -ビニル} -ベンゾニトリル; (S) -2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-ビニ ル] -3-(2-メチルービリジン-3-イル)-3H -キナゾリン-4-オン:(S)-3-(2-クロロー ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-ヒド ロキシーフェニル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4 -オン; (S) -6-フルオロ-3-(2-メチルービ リジン-3-イル)-2-[2-(2-メチルーチアゾ ール-4-イル-エチル]-3H-キナゾリン-4-オ ン; (S) -6-フルオロ-3-(2-クロロービリジ ンー3ーイル)-2-「2-(2-ジメチルアミノーメ チルチアゾール-4-イル)-ビニル1-3H-キナゾ リン-4-オン; (S)-2-[2-(5-ジエチルア ミノメチル-2-フルオローフェニル)-ビニル]-6 -フルオロー3 - (4 - メチルーピリジン - 3 - イル) -3H-キナゾリン-4-オン: (S) -4-ジェチル アミノメチルー2-{2-[6-フルオロ-3-(4-メチルーピリジン-3-イル)-4-オキソ-3.4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル}ーベンゾ 30 ニトリル; (S) -2-[2-(5-ジエチルアミノメ チルー2 - フルオローフェニル) - ピニル1 - 6 - フル 4u-3-(3-45h-455)-2-4h)-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(2-x+y-y)=(2-x+y)=(2-ジメチルアミノーメチルチアゾール-4-イル)ービ ニル1-3H-キナゾリン-4-オン:(S)-6-フ ルオロー3-(2-メチルービリジン-3-イル)-2 [2-(2-メチルーオキサゾールー4-イル)ービ ニル1-3H-キナゾリン-4-オン: (S)-6-フ ロロービリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキ 40 ルオロ-3-(2-クロロービリジン-3-イル)-2 [2-(チアゾール-2-イル)ービニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-6-フルオロ-3-(4-メチルービリジン-3-イル)-2-[2-(4 ーメチルーチアゾールー2ーイル)ービニル]ー3Hー キナゾリン-4-オン: (S) -3-(2-クロロービ リジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-(2-ヒドロキシーフェニル) -ビニル] -3H-キナゾリン -4-オン;および、(S)-6-フルオロ-2-「2 (2-フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチルー 8-アザ-スピロ[4.5]デセン-8-イルメチル) 50 フェニル)-エチル]-3-(2-メチル-ピリジン-

3-イル) - 3H-キナゾリン-4-オン; (C) 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ -2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キ ナゾリン-4-オン;3-(2-プロモ-フェニル)-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナ ゾリン-4-オン:6-クロロ-2-(2-ピリジン-2-イルーピニル) -3-o-トリル-3H-キナゾリ ン-4-オン;3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル] - (6-メチルービリジン-2-イル)ービニル1-3 - o - トリル-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2 -クロローフェニル) -6-フルオロー2 - (2-ビリ ジン-2-イル-エチル)-3H-キナゾリン-4-オ ン:6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン -2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-カルボアルデ ヒド;3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー 2-[2-(6-メチルアミノメチルーピリジン-2-イル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; N - 20 (6-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フ ルオロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリンー 2-イル] -ビニル} -ビリジン-2-イルメチル) -N-メチル-アセトアミド;3-(2-クロロ-フェニ ル) -2 - [2 - (4 -ジエチルアミノメチルービリジ ン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナ ゾリンー4ーオン:6-{2-[3-(2-クロローフ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒド ローキナゾリン-2-イル]-ビニル}~ビリジン-2 2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナ ゾリン-4-オン:3-(2-ブロモ-フェニル)-6 -フルオロ-2-(2-ビリジン-2-イルービニル) -3H-キナゾリン-4-オン:3-(4-ブロモ-2 クロローフェニル) -6-フルオロー2-(2-ビリ ジン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オ ン;3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6-ジェチルアミノメチルーピリジン-2-イル) -ビニ ル] -3H-キナゾリン-4-オン:N-(6-{2-オキソー3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル - ビリジン-2-イル-メチル) - N-エチル -アセトアミド: 3 - (2 - クロロ-フェニル) - 6 -フルオロ-2-[2-(6-フルオロメチルービリジン -2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オ ン;3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2 - 「2- (6-ビロリジン-1-イルメチルービリジン -2-イル)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オ ン:3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6

メチル) ビリジンー2ーイル) ービニル] ー6ーフルオ ロ-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロロ-フェニル) -6-フルオロ-2-{2-[6-(イソプ ロビルアミノーメチル) - ビリジン-2-イル] -ビニ ル 3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロロ -フェニル) -6-フルオロ-2-{2-「6-(2-メチルピペリジン-1-イルメチル)-ビリジン-2-イル] - ビニル} - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 3 -(2-クロローフェニル) -2-[2-(6-エチルア - 3 H-キナゾリン-4-オン; 6-クロロ-2-[2 10 ミノメチルーピリジン-2-イル)ービニル]-6-フ ルオロ-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロ ローフェニル) -2- [2-(6-エトキシメチルーピ リジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロローフェニル) -2-{2-[6-(2,5-ジヒドローピロール-1 -イルメチル)-ビリジン-2-イル]-ビニル}-6 -フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-{2-[6-(4-メチルーピペリジン-1-イルメチル) -ピリジ ン-2-イル] -ビニル} -3H-キナゾリン-4-オ ン;6-プロモ-2-[2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3-o-トリル-3H-キナゾ リン-4-オン;6-ブロモ-2-(2-ビリジン-2 -イルービニル)-3-o-トリル-3H-キナゾリン -4-オン:6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェ ニル) -2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル) -3 H-キナゾリン-4-オン:1-ベンジル-5-(2-メチルー[1.3]ジオキソラン-2-イル)-2-オ キソー2,3-ジヒドロー1H-インドールー3-カル - カルボニトリル;3-(2-フルオロ-フェニル)- 30 ボン酸(3-フェニルカルバモイル-フェニル)-アミ F: 3-(2-クロローフェニル)-6-メチル-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル) -3H-キナゾリ **ンー4-オン:3-(2-クロロ-フェニル)-2-**[2-(6-ジメチルアミノメチル-ビリジン-2-イ ル) -ビニル] -6 -フルオロ-3H-キナゾリン-4 -オン;6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェニ ル) -2-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロローフェニル) -2- [2-(6-([(2-ジメ [3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロー4-40 チルアミノーエチル)-メチルーアミノ]-メチル}-ビリジン-2-イル) -ビニル] -6-フルオロ-3H ~キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロ-フェニ ルービリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリ ン-4-オン;酢酸6-{2-[3-(2-クロローフ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒド ローキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2 -イルメチルエステル:6-{2-「3-(2-ブロモ ーフェニル) -6-フルオロー4-オキソー3、4-ジ 【「エチルー(2-ヒドロキシーエチル)ーアミノ!- 50 ヒドローキナゾリン-2-イル]ービニル}ーピリジン

-2-カルボアルデヒド;3-(2-プロモーフェニ ル) -2 - [2 - (6 - ジェチルアミノメチルーピリジ ン-2-イル)ービニル]-6-フルオロ-3H-キナ ゾリン-4-オン:3-(2-プロモ-フェニル)-2 - [2 - (6 - ジェチルアミノメチルーピリジン - 2 -イル) - ピニル] - 3 H - キナゾリン- 4 - オン;酢酸 6-{2-[3-(2-ブロモーフェニル)-6-フル オロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリン-2 -イル] ービニル} ービリジンー2ーイルメチルエステ ル;3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2 10 [2-(6-メトキシメチルーピリジン-2-イル) -ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;ジエチルア ミノー酢酸6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル) -6-フルオロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナ ゾリン-2-イル]-ビニル]-ビリジン-2-イルメ チルエステル:6-フルオロー3-(2-メチルーピリ ジン-3-イル)-2-[2-(2-メチルーチアゾー ル-4-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オ ン:3-(2-プロモーフェニル)-6-フルオロ-2 [2-(6-ヒドロキシメチルーピリジン-2-イ ル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン;およ び、3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2 - [2-(6-ピロリジン-1-イルメチルーピリジン -2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オ ン;

(D) 6-クロロー3-(2-クロローフェニル)-2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチルーピリジン-2-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキ ヒドロキシービニル > ーニコチノニトリル:2-{2-[3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フル オロー4ーオキソー3, 4ージヒドローキナゾリン-2 - イル] - 1 - ヒドロキシービニル} - ニコチノニトリ ル;2-{2-[6-クロロ-3-(2-メチル-フェ ニル)-4-オキソー3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル)-ニコチノニト リル:3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(3 ージエチルアミノメチルーフェニル) -2 -ヒドロキシ ン:3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ-2 - [2-(3-ピロリジン-1-イルメチルーフェニ ル) -2-ヒドロキシ-エチル] -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロービリジン-3-イル)-2-[2-(3-ジエチルアミノメチル-フェニル)-2-ヒドロキシーエチル]-6-フルオロ-3H-キナ ゾリン-4-オン:2-[2-(3-ジエチルアミノメ チルーフェニル) -2-ヒドロキシ-エチル] -6-フ ルオロー3-(2-フルオロ-フェニル)-3H-キナ

チルーフェニル) -2-ヒドロキシーエチル] -3-(2-フルオローフェニル) -3H-キナゾリン-4-オン:2-{2-[3-(2-クロロービリジン-3-イル) - 6 - フルオロー4 - オキソー3、4 - ジヒドロ ーキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル} -6-メチルーニコチノニトリル;2-{2-[3-(2-クロローフェニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒ ドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニ ル - 6 - メチルーニコチノニトリル; 2 - {2 - [6] -クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキソ -3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒ ドロキシービニル) -6-メチル-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フル オロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリンー2 -イル]-1-ヒドロキシービニル}-6-フルオロー ニコチノニトリル:2-{2-[3-(2-クロローフ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒド ローキナゾリンー2 - イル] - 1 -ヒドロキシービニ ル - 4 - フルオローベンゾニトリル: 2 - {2 - [3] 20 - (2-クロローフェニル) - 6-フルオロー4-オキ ソー3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-・ ヒドロキシービニル 3 - 4 - メチル-ベンゾニトリル; 2-(2-[3-(2-クロローフェニル)-4-オキ ソー3、4ージヒドローチエノ[3、2-d]ビリミジ ン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル)-6-メチ ルーニコチノニトリル; $2 - \{2 - [3 - (2 - 3 + 4)]$ -フェニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドローチエノ [3.2-d] ビリミジン-2-イル]-1-ヒドロキ シービニル} -6-メチル-ニコチノニトリル;2-ソー3、4-ジヒドローキナゾリンー2-イル]-1- 30 $\{2-[3-(2-$ クロロービリジン-3-イル)-4-オキソー3、4-ジヒドローチエノ「3、2-d]ピ リミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4 ーメチルーベンゾニトリル;2-{2-[3-(2-ク ロローフェニル) -4-オキソー3, 4-ジヒドローチ エノ[3.2-d]ビリミジン-2-イル]-1-ヒド ロキシービニル - 4 - フルオローベンゾニトリル: 2 - {2 - [3 - (2 - フルオローフェニル) - 4 - オキ ソー3, 4-ジヒドローチエノ[3.2-d] ビリミジ **ン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-メチ** ーエチル] - 6 - フルオロー 3 H - キナゾリンー 4 - オ 40 ルーペンゾニトリル; 2 - {2 - [3 - (2 - クロロー フェニル) -4-オキソー3、4-ジヒドローチエノ [3.2-d] ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキ シービニル】 - ベンゾニトリル; および、2 - {2-[3-(2-クロロービリジン-3-イル)-4-オキ ソー3, 4ージヒドローチエノ[3.2-d] ピリミジ ン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ベンゾニ トリル;3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ -2-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチル-チアゾー ルー4-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オ ゾリン-4-オン;2-[2-(3-ジエチルアミノメ 50 ン;3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2

- [2-ヒドロキシ-2-(6-メチル-ビリジン-2 -イル) -ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン:2 - {2-[3-(2-クロローフェニル) -6-フルオ ロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル] -1-ヒドロキシービニル} -6-メチルーニコ チノニトリル;2-{2-[3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロー4-オキソー3、4-ジヒドロー キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロローフ ローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニ ーピリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソー 3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒド ロキシービニル 3 - 6 - メチルーニコチノニトリル:3 -ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3 H-キナゾリン-4-オン;2-{2-[6-フルオロ -3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-4-オキ ヒドロキシービニル》 -ベンゾニトリル;2-{2-[3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フル オロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2 ーイル] ー1ーヒドロキシービニル) ーベンゾニトリ ル;および、3-(2-クロローフェニル)-6-フル オロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-2-ヒ ドロキシーエチル] - 3H-キナゾリン-4-オン:3 (2-クロローフェニル)-2-[2-(6-ジエチ ルアミノメチル) -ビリジン-2-イル-2-ヒドロキ オン:

(E) 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ -2-[(ビリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3 H-キナゾリン-4-オン:6-フルオロ-3-(2-メチルーフェニル) -2-[(ビリジン-2-イルメチ ル) -アミノ] -3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロー2-[(2 -フルオロフェニル-メチル) -アミノ] - 3H-キナ ゾリン-4-オン;3-(2-クロロ-フェニル)-2 フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-ク ロローフェニル) -2-[(6-ジエチルアミノメチル ビリジン-2-イルメチル)-アミノ]-6-フルオロ -3H-キナゾリン-4-オン; 3~ (2-クロローフ ェニル) -6-フルオロ-2-[(6-ピロリジン-1 -イルメチル-ピリジン-2-イルメチル) -アミノ] -3H-++ゾリン-4-オン;3-(2-クロロ-フ ェニル) -2-[(3-ピロリジン-1-イルメチルー フェニルアミノ) - メチル] - 3 H - チエノ [3.2-

ル) -2-[(3-ビロリジン-1-イルメチル-フェ ニルアミノ) -メチル] -3H-チエノ[3.2-d] ピリミジン-4-オン;3-(2-クロロ-フェニル) -2-[(2-フルオローフェニルアミノ)ーメチル] -3H-チエノ[3.2-d] ビリミジン-4-オン; 3-(2-クロロービリジン-3-イル)-2-[(3 ピロリジンー1ーイルメチルーフェニルアミノ)ーメ チル]-3H-チエノ[3.2-d] ピリミジン-4-オン;2-{[3-(2-クロロービリジン-3-イ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒド 10 ル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-チエノ[3, 2 -d] ピリミジン-2-イルメチル] -アミノ) -ベン ゾニトリル;3-(2-クロローフェニル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミ ノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン;6-ク ロロー3-(2-クロローフェニル)-2-[(3-ビ ロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メチ ル] -3H-キナゾリン-4-オン;6-クロロ-3-(2-クロローウェニル)-2-[(3-ジエチルアミ ノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H~キナゾ ソー3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1- 20 リン-4-オン;6-クロロ-3-(2-クロロービリ ジン-3-イル)-2~[(3-ジエチルアミノメチル ーフェニルアミノ)ーメチル]ー3Hーキナゾリンー4 ーオン;6-クロロー3-(2-トリフルオロメチルー フェニル) -2 - [(3 - ジエチルアミノメチル - フェ ニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オ ン;2- {3-(2-クロロービリジン-3-イル)-4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリンー2-イル メチル] -アミノ} -ベンゾニトリル; 2- {[3-(2-メチルービリジン-3-イル)-4-オキソー シーピニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4- 30 3.4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イルメチル]-ア ミノ) -ベンゾニトリル:2-{[6-フルオロ-3-(2-メチル-フェニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒ ドローキナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-ニコ チノニトリル;2-([3-(2-クロローフェニル) -4-オキソー3、4~ジヒドローキナゾリン-2-イ ルメチル] -アミノ] -ニコチノニトリル; 2- {[3 (2-クロロービリジン-3-イル)-6-フルオロ 4-オキソー3、4~ジヒドローキナゾリンー2ーイ ルメチル] -アミノ] -ベンゾニトリル; 3 - { [3-- [(2-シアノフェニル-メチル)-アミノ]-6-40 (2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ -3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イルメチル]-アミノ] -ベンゾニトリル;3-(2-クロローフェニ ル) -2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェニルア ミノ)-メチル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロローフェニル)-6-フルオ ロ-2-(ビリミジン-2-イルアミノメチル)-3H -キナゾリン-4-オン:3-(2-クロローピリジン -3-イル)-6-フルオロ-2-(m-トリルアミノ -メチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 3 - (2 d] ビリミジン-4-オン:3-(2-メチルーフェニ 50 クロロービリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-

「(6-メチルーピリジン-2-イルアミノ)-メチ ル1-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロロ ーフェニル) -6-フルオロ-2-(ピリジン-2-イ ルアミノメチル) -3H-++ゾリン-4-オン:3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フルオロー 9-「(3-ピロリジン-1-イルメチルーフェニルア ミノ) - メチル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン: 6 --フルオロー3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-2-「(3-ビロリジン-1-イルメチル-フェニルア ·・ミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン:3- 10 式: (2-2uu-2uu) - 6 - 2uu + u - 2 - [(2-フルオローベンジルアミノ) -メチル1 - 3 H - キナ ゾリン-4-オン: N-(3-{ [3-(2-クロロー フェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒ ドローキナゾリンー2-イルメチル]-アミノ}-フェ ニル) -アセトアミド: 3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロー2-「(3-ビロリジン-1-イルメ チルーフェニルアミノ)ーメチル]-3H-キナゾリン -4-オン:2-{「3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾ リン-2-イルメチル]-アミノ}ニコチノニトリル: 3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フルオ ロー2-「(2-フルオローフェニルアミノ)-メチ ル] -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロ ーフェニル) -6-フルオロ-2-「(2-フルオロー フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン-4-オン;および、3-(2-クロローフェニル)-6-フ ルオロー2 - [(6-メチルーピリジン-2-イルアミ ノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン:ならび ĸ.

(F) 式: [{£1]

「式中、V、X、Yおよびスは、全て炭素であるか ま たは、それらのうちの1つが窒素であり、かつ、その他 が炭素であり; R1、R2、R3、R4およびR3の各々 が、独立に、水素、ハロゲン、(C1-Ca)アルキル、 トリフルオロメチル、シアノ、(C,-C,)アルコキ

(C,-C,) アルキルから選択されるが、ただし、 (a) V XおよびZが炭素である時、R¹がR¹と同一 であることはできず; (b) R'およびR'の少なくとも 1つは、水素以外である必要があり; (c) V、X、Y またはZが窒素である時、それぞれ、R'、R'、R'ま たはR*は 存在せず: 環Aが 総合へテロ芳香族環で あり、該ヘテロ芳香族環が5世環ヘテロ芳香族環または 6員環へテロ芳香族環であり、その6員環へテロ芳香族 環は、二環系の両環に共通な炭素原子と合わさって、

[4:2]

を有し、その5員環へテロ芳香族環は、二環系の両環に 共通な炭素原子と合わさって、式: [{£3]

を有し、前記環の位置 "A"、 "B"、 "D" および "E"は、独立に、炭素または窒素から選択することが でき;前記環の位置 "F"、 "G" および "J" は、独 30 立に、炭素、窒素、酸素または硫黄から選択することが できるが、ただし、(a) "F", "G" または "J" の2つより多くがヘテロ原子である場合、前記5 昌環へ テロ芳香族環は、(1,2,3)-トリアゾール、 (1, 2, 3) -チアジアゾール、(1, 2, 5) -チ アジアゾールおよび(1,2,5)-オキサジアゾール からなる群より選択され; (b) "F"、 "G" または "J" のうちの2つがヘテロ原子である場合、そのヘテ ロ原子の1つのみが、酸素または硫黄であってもよく: 前記縮合ヘテロ芳香族環は、水素; (C,-C。)アルキ 40 ル:ハロゲン:トリフルオロメチル:アミノー(C H,),-: (C,-C,) アルキルアミノ- (CH,) a-;ジ(C,-C,)アルキル-アミノ-(CH,) .-; (C,-C,) アルコキシ; ヒドロキシ (C,-C.) アルキル: (C.-C.) アルキル-O-(C.-C 。) アルキルー: -CN: (C, -C。) アルキル-CO -O-(C,-C,)アルキル-:(C,-C,)アルキル -O-CO-O (C1-C1) アルキル; (C1-C1) ア ルキル-CO-O-; ヒドロキシ; -NO,; R15-C $(=0) - ; R^{15} - O - C (=0) - ; \varnothing (C, -C,)$ シ、(C,-C,)アルキルチオおよびC(=O)-O- 50 アルキル-N-C(=O)-;(C,-C,)シクロアル

キルおよびR**-NH-C(=0)-;ならびに、ハ ロ、(C,-C_s)アルキル、-CNまたは-CF_sで任 意に置換されたフェニルより選択される置換基と追加の 結合を形成することのできる炭素または窒素のいずれか トを、任意に、独立に、習換されていてもよく: R がは、式Ph2で表されるフェニルまたは5員環へテロ環 もしくは6員環へテロ環であり、その6員環へテロ環 は 式:

[式中、"N"は、窒素である。]を有し、前記環の位 置 "K" 、 "L" および "M" は、独立に、炭素または 窒素から選択されてもよく、ただし、"K"、"L"ま たは "M" の1つのみが空素であってもよく;その5員 環ヘテロ環は、式:

[{£5]

を有し、前記環の位置 "P" 、 "Q" および "T" は、 独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄より選択されても よく、ただし、 "P" 、 "Q" または "T" の1つのみ は "T" の少なくとも1つは、ヘテロ原子である必要が あり; 前記Ph1は、式: [{t6}

「式中、各R15は、独立に、水素または (C,-C。) ア ルキルである。] で表される基であり; R°、R1°およ びR11の各々は、独立に、水素:1個~3個のハロゲン 原子で任意に置換された($C_1 - C_6$)アルキル;ハロ; CF,:1個~3個のハロゲン原子で任意に置換された (C,-C₆) アルコキシ; (C,-C₆) アルキルチオ; R16O- (CH2) .-: (C1-C1) アルキル-NH-(CH₁)。~;ジ(C₁-C₆)アルキル-N-(C ' H,),-; (C,-C,) シクロアルキル-NH-(CH ,)。-; H, N-(C=O)~(CH,)。-; (C,-C 50 り; 各々は、水素、シアノ、(C,-C。) アルキル、ハ

。) アルキルーHN-(C=O)-(CHz),-;ジ (C1-C6) アルキル-N-(C=O) - (CH2) 。-; (C,-C,)シクロアルキル-NH-(C=O) - (CH,),-; R15O- (C=O) - (CH,),-; (C_1-C_6) $P N + N - (O = C) - O - (C_1-C_6)$ $PN+N-; (C_1-C_2) PN+N-O-(O=C) -$ O- (C₁-C₅) -アルキル-; (C₁-C₅) アルキル - (O=C) -O-; (C1-C6) アルキル- (O= C) -NH-(CH2) -- : H (O=C) -NH-(C 10 H₂)。-; (C₁-C₆) アルキル-(O=C)-N [(C1-C6) アルキル](CH1),-;H(O=C) -N-[(C1-C1) アルキル](CH1),-; ヒドロ キシ:H-C(=O)-(CH₂)。-:(C₁-C₄)ア $\nu + \nu - C (= 0) - ; (C, -C_6) r \nu + \nu - 0 - C$ (=O) -; R1'- (CH,),-O-C (=O) -; 7 ミノー (CH₂)。-: ヒドロキシー (C, -C₆) アルキ ルー; (C1-C6) アルキル-O-(C1-C6) アルキ ルー;および、シアノから選択され; R'、R"および R33の各々は、独立に、水素: 1個~3個のハロゲン原 20 子で任意に置換された (C,-C,) アルキル: ハロゲ ン; CF,:1個~3個のハロゲン原子で任意に置換さ れた (C, -C。) アルコキシ; (C, -C。) アルキルチ オ:R¹⁶O-(CH₂),-:(C₁-C₆)アルキル-N H-(CH₂)。-;ジ(C₁-C₆)アルキル-N-(C H₂),-: (C₃-C₇) シクロアルキル-NH-(CH ,),-;H2N-(C=O)-(CH2),-;(C1-C *) アルキルーHN-(C=O)-(CH,),-;ジ (C,-C,) アルキル-N-(C=O)-(CH2) 。-; (C,-C,) シクロアルキル-NH-(C=O) が酸素または硫黄であってもよく、"P"、"Q"また 30 - (CH₂)。-:R¹⁶O-(C=O)-(CH₂)。-; (C_1-C_4) $\mathcal{F}\mathcal{N}+\mathcal{N}-(O=C)$ $-O-(C_1-C_4)$ アルキル-; (C,-C,) アルキル-O-(O=C)-O- (C,-C,) - アルキル-; (C,-C,) アルキル - (O=C) -O-: (C₁-C₆) アルキル- (O= C) -NH- (CH,),-; H (O=C) -NH- (C H,),-; (C,-C,) アルキル-(O=C)-N [(C1-C1) TN+N] (CH2) .: H (O=C) -N-[(C1-C6) アルキル] (CH2) -; ヒドロキ シ: H-C (=O) - (CH,),-; (C,-C,) アル 40 キル-C (=O) -; (C₁-C₆) アルキル-O-C (=O) -; R15- (CH,) -O-C (=O) -; 7 ミノー (CH,),-;ヒドロキシー (C,-C,) アルキ ルー: (C,-C,) アルキル-O-(C,-C,) アルキ ルー; - CHO; および、シアノから選択され; 各R11 は、独立に、水素またはハロゲンであり;各R16は、独 立に、水素、(C1-C1)アルキル、(C1-C1)アル $+\mu - (C = O) - (C_1 - C_6) P \mu + \mu - O - (C_1 - C_6) P \mu + \rho - (C_1 - C_$ =0) - (C, -C,) アルキル-NH-(C=0) -またはジ (C,-C,) アルキル-N-(C=O)-であ

(10)

ロゲン、トリフルオロメチル、-CHOまたは(C1- C_a) アルコキシであり; nは、 $0 \sim 3$ の整数であり; pは、0~3の整数であり;点線で表した結合は、任意 の二重結合であるが;ただし、R**が水素である時、R 12およびR14の1つは、水素以外である。] で表される アトロプ異性体;であると定義される方法。

【請求項2】 前記ドーパミンアゴニスト療法が、L-ドーパの投与または末梢ドーパデカルボキシラーゼの阻 害剤と組み合わせたしードーパの投与を含む処置であ る、請求項1に記載の方法。

【請求項3】 前記末梢ドーバデカルボキシラーゼの阻 **客剤がカルビドーパまたはベンゼルアジドである、請求** 項2に記載の方法。

【請求項4】 前記化合物が、群(A)の化合物または その薬学的に許容可能な塩である、請求項2 に記載の方

【請求項5】 前記化合物が、群(B)の化合物または その薬学的に許容可能な塩である、請求項2に記載の方 法。

【請求項6】 哺乳動物のドーパミンアゴニスト療法に 20 ナゾリン-4-オン;(S)-6-クロロ-2-(2-付随するジスケネジーを処置する方法であって、前記哺 乳動物に、群(A)、(B)、(C)、(D)、

(E)、もしくは(F)の内に入る化合物、または、前 記薬学的に許容可能な塩のAMPAレセプター拮抗有効 量を前記哺乳動物に投与することを含み、群(A)、

(B)、(C)、(D)、(E)および(F)が、以下 のように:

(A) (S) -3-(2-クロローフェニル) -2-「2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオローフ -4-オン: (S) -3-(2-クロローフェニル) -2-「2-(6-ジエチルアミノメチルーピリジン-2 ーイル)ービニル]ー6ーフルオロー3Hーキナゾリン -4-オン: (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -2-[2-(4-ジエチルアミノメチルービリジン-2 -イル)-ビニル 1-6-フルオロ-3H-キナゾリン -4-オン: (S) -3-(2-クロローフェニル) -2-[2-(6-エチルアミノメチルービリジン-2-イル) - ビニル] - 6 - フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-プロモーフェニル) -2 40 - [2-(6-ジェチルアミノメチルーピリジン-2-イル) - ビニル] - 6 - フルオロ - 3 H - キナゾリン -4-オン; (S) - 3 - (2-クロロ-フェニル) - 6 -フルオロー2 - 「2 - (6 - メトキシメチルービリジ ン-2-イル)ービニル 1-3 H-キナゾリン-4-オ ン; $(S) - 3 - (2 - \rho q q - \sigma_x - \mu) - 6 - \sigma_y$ オロー2-[2-(4-メチルービリミジン-2-イ ル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) 3 - (2 - クロローフェニル) - 6 - フルオロー2 -

2-イル] -エチル} -3H-キナゾリン-4-オン: (S) -6-フルオロ-2-「2-(2-メチルーチア ゾールー4ーイル)ーピニル]ー3ー(2ーメチルーフ ェニル) - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-[2-(2-メチルーチアゾール-4-イル)-ビニル]-3 H-キナゾリン-4-オン: (S)-2-[2-[2-ジメチルアミノメチルーチアゾールー4ーイル)ービニ 10 -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-ブ ロモーフェニル) -6-フルオロ-2-「2-(2-メ チルーチアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナ ゾリン-4-オン: (S)-3-(2-クロロ-フェニ ル) -2-[2-(2-メチル-チアゾール-4-イ ル)ーピニル]-3H-キナゾリン-4-オン:(S) -3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル) -3 H-キナゾリ ン-4-オン: (S)-3-(2-プロモーフェニル) -2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キ ピリジン-2-イルーピニル) -3-0-トリル-3H ーキナゾリン-4-オン;(S)-3-(2-クロロー フェニル) -2-[2-(6-メチル-ピリジン-2-イル) - ピニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; (S) -6-クロロ-2-「2-(6-メチルービリジ ン-2-イル) -ビニル] -3-o-トリル-3H-キ ナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロロ-フェ ニル) -6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-イル -エチル)-3H-キナゾリン-4-オン:(S)-6 ェニル) - ビニル] - 6 - フルオロー3 H - キナゾリン 30 - {2 - [3 - (2 - クロローフェニル) - 6 - フルオ ロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル] -ビニル} -ビリジン-2-カルボアルデヒド; (S) -3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ -2-「2-(6-メチルアミノメチルーピリジン-2 -イル) -ビニル1 - 3H-キナゾリン-4-オン: (S) -N-(6-{2-[3-(2-/010-7x-ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-イ ルメチル) - N - メチルーアセトアミド; (S) - 6 -{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ -4-オキソー3.4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ル] -ビニル} -ビリジン-2-カルボニトリル: (S) -N- (6-{2-[3-(2-000-05-5 ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] -ビニル} -ビリジン-2-カ ルポニトリル: (S) -3-(2-フルオローフェニ ル) -2- (2-ビリジン-2-イル-ビニル) -3H -キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-ブロモー フェニル) -6-フルオロ-2-(2-ピリジン-2-{2-[6-イソプロビルアミノーメチル)ビリジン-50 イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オン:(S)

19

-3-(4-プロモ-2-クロロ-フェニル)-6-フ ルオロー2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3 H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロロ -フェニル) -2-[2-(6-ジェチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル1-3H-キナゾリン -4-オン: (S) -6- {2-[3-(2-クロロー フェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒ ドローキナゾリン-2-イル] -ビニル} -ビリジン-2- イルメチル) - N - エチル - アセトアミド; (S) [2-(6-フルオロメチルーピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン:(S)-3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-[2-(6-ピロリジン-1-イルメチル-ピリジン-2-イ ル) -エチル] -3H-キナゾリン-4-オン: (S) -3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6-【「エチルー(2-ヒドロキシーエチル)ーアミノ]ー メチル } ービリジンー2ーイル) ービニル] ー6ーフル オロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2 - (イソプロビルアミノーメチル) - ビリジン-2-イ ル] -ビニル} -3H-キナゾリン-4-オン: (S) -3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-{2-[6-(2-メチルーピペリジン-1-イルメチ ル) -ピリジン-2-イル]-ビニル}-3H-キナゾ リン-4-オン; (S) -3-(2-クロロ-フェニ ル) -2 - [2 - (6 - エトキシメチルーピリジン-2 -イル) -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン -4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル) -2-{2-[6-(2,5-ジヒドロ-ピロール-1-30 イルメチル) - ピリジン-2-イル] - ピニル} - 6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S)-3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-{2-[6-(4-メチルーピペリジン-1-イルメチル)-ビリジン-2-イル1-ビニル -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-ブロモ-2-[2-(6-メチ ルーピリジン-2-イル)-ピニル]-3-0-トリル -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-プロモ-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3-0-ト オロー3-(2-フルオローフェニル)-2-(2-ビ リジン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オン: (S) - 3- (2-クロローフェニル) - 6-メ チル-2-(2-ピリジン-2-イルーピニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -2 - [2 - (6 - ジメチルアミノメチルービリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H - キナゾリン- 4 - オン: (S) - 6 - フルオロ- 3 -(2-フルオローフェニル) -2-[2-(6-メチル ービリジン-2-イル)ービニル]ーキナゾリン-4- 50 キナゾリン-2-イル]ーエチル}ーニコチノニトリ

オン; (S) - 3 - (2 - クロローフェニル) - 2 -[2-(6-([(2-i)x+i)x+i)x+i)]チルーアミノ] ~メチル} ~ビリジン~2~イル) ~ビ ニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン: (S) -3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ -2- [2-(6-Eドロキシメチル-ビリジン-2-イル) - ビニル! - 3 H-キナゾリン-4-オン: (S) -酢酸6- {2-[3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒドロー -3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2- 10 キナゾリン-2-イル]ービニル}ービリジン-2-イ ルメチルエステル: (S) -6-{2-[3-(2-ブ ロモーフェニル) -6-クロロ-4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジ ン-2-カルボアルデヒド; (S)-3-(2-ブロモ -フェニル) - 2 - [2 - (6 - ジメチルアミノメチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン -4-オン: (S) -酢酸6- (2- [3- (2-ブロ モーフェニル) -6-フルオロ-4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル}ーピリジ -クロローフェニル)-6-フルオロ-2-{2-[6 20 ン-2-イルメチルエステル;(S)-ジエチルアミノ -酢酸6-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6 -フルオロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリ ン-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-イルメチル。 エステル: (S) -3-(2-クロロ-フェニル)-2 「2-(6-ジフルオロメチルーピリジン-2-イ ル) -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4 -オン; (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -6-フルオロー2-「2-(6-メトキシーピリジン-2-イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) -2- {2- [3- (2-クロローフェニル) -6-フルオロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾ リン-2-イル]ービニル}-6-メチル-ニコチノニ トリル: $(S) - 2 - \{2 - [3 - (2 - クロローフェ$ ニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3.4-ジヒドロ ーキナゾリン-2-イル]ーエチル}ー6-メチルーニ コチノニトリル; (S) -3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロ-2-(2-ビリミジン-2-イル -エチル) -3H-キナゾリン-4-オン: (S) -3 - (2-クロローフェニル) -2-[2-(4, 6-ジ リルー3H-キナゾリン-4-オン: (S)-6-フル 40 メチルービリミジン-2-イル)ービニル}-6-フル オロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -2-{2 [3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4 ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリンー2ーイル] - ビニル } - ニコチノニトリル; (S) - 3 - (2 - ク ロローフェニル) -6-フルオロ-2-(2-{6-[(3-メチループチルアミノ)-メチル]ーピリジン -2-イル - エチル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オ ン; (S) -2- {2-[3-(2-クロロ-フェニ ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロー

ル; (S) -2-[2-(6-クロロ-4-オキソ-3 -o-トリル-3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ル) - ビニル] -ベンゾニトリル; (S) -2- {2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル} -4-メチル-ベンゾニトリル; (S) -3-(2-プロモーフェニル) -6-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシメチルービリジン-2-イル)ービニ ル] -3H-キナゾリン-4-オン;および、(S) -3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ-2-[2-(6-ピロリジン-1-イルメチルーピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (B) (S) −6−7ルオロ−2−[2−(2−7ル オローフェニル)ービニル]ー3-(2-メチルービリ ジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; . (S) -2 - {2 - [6 - フルオロ-3 - (2 - メチル -ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3, 4-ジヒド ローキナゾリン-2-イル]-ビニル}ーベンゾニトリ ル; (S) -2-{2-[6-フルオロ-3-(2-メ ドロキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベンゾニトリ ル; (S) -2-{2-[3-(2-クロロービリジン -3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジ ヒドロキナゾリン-2-イル] -ビニル} -ベンゾニト リル: (S) -2- {2-[6-フルオロ-3-(2-メチルーピリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル]-4-メ チルーベンゾニトリル; (S) -2-{2-[3-(2 -メチルービリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4 ゾニトリル; (S) -6-フルオロ-3-(2-メチル -ピリジン-3-イル)-2-[2-(チアゾール-2 イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-フルオロ-3-(2-メチルーピリジン-3-イル)-2-[2-(2-メチルーチアゾール-4 ーイル)ーピニル]ー3Hーキナゾリンー4ーオン: (S) -6-フルオロー3-(2-メチルーピリジンー. 3-イル)-2-[2-(4-メチル-チアゾール-4 -イル)ービニル]-3H-キナゾリン-4-オン: (S) -2-[2-(5-ジェチルアミノメチル-2- 40 フルオローフェニル)ービニル]ー6ーフルオロー3ー (2-メチルーピリジン−3−イル)−3H−キナゾリ ン-4-オン; (S) -6-フルオロ-2-[2-(2 -フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチル-フェニ ル)ービニル]ー3ー(2ーメチルーピリジンー3ーイ ル) -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2 **-クロロービリジン-3-イル)-2- [2-(2-フ** ルオローフェニル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4 -オン: (S) -3-(2-クロロービリジン-3-イ

21

ル-2-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オ ン: (S) -3-(2-クロロービリジン-3-イル) -6-フルオロ-2-[2-(フルオローフェニル) -ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-クロロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)ービニ -キナゾリン-4-オン; (S) -6-クロロ-2-[2-(2-フルオローフェニル)-ビニル]-3-(3-メチル-1-オキシ-ビリジン-4-イル)-3 10 H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-{2-(3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フルオロー 4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ル] -ビニル} -ベンズアルデヒド; (S) -3 - {2 [3-(2-クロロービリジン-3-イル)-4-オ キソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]ービ ニル > - ベンズアルデヒド; (S) - 3 - (2 - クロロ -ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-(3-ヒドロキシメチル-フェニル)-ビニル]-3H -キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロロ- $+ \mu = -3 - 4\mu - 3 - 4\mu - 3 + 3 - 3 - 4\mu - 3$ オキサー8-アザースピロ[4,5]デセン-8-イル メチルーフェニル] -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロロービ リジン-3-イル) -6-フルオロ-2-{2-[3-(4-ピロリジン-1-イルーピペリジン-1-イルメ チル) -フェニル] -ビニル] -3H-キナゾリン-4 ーオン: (S) -2- (2-[3-(2-クロロービリ ジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4 -ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベン -ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベン 30 ゾニトリル;(S)-2-{2-[3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3、4-ジヒドロ -キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベンゾニトリ ル; (S) -2 - [2 - (2 - フルオロ-フェニル) -ピニル] -3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロ ロービリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[2-ヒドロキシーフェニル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン -4-オン: (S) -6-フルオロ-3-(2-メチル ーピリジン-3-イル)-2-[2-(メチルーチアゾ ール-4-イルーエチル]-3H-キナゾリン-4-オ ン; (S) -6-フルオロ-3-(2-クロローピリジ ン-3-イル)-2-[2-(2-ジメチルアミノーメ チルチアゾール-4-イル)-ビニル]-3H-キナゾ リン-4-オン; (S)-2-[2-(5-ジェチルア ミノメチルー2-フルオローフェニル)ービニル]-6 -フルオロー3ー(4-メチルーピリジンー3ーイル) 3H-キナゾリンー4ーオン; (S) - 4 - ジェチル アミノメチル-2-{(2-[6-フルオロ-3-(4 ーメチルーピリジンー3ーイル) -4-オキソー3,4 ル)・6 - フルオロー2-[2-(6 - メチルーフェニ 50 - ジヒドローキナゾリン-2-イル] - ビニル) - ベン

23 ゾニトリル; (S) -2-[2-(5-ジエチルアミノ メチル-2-フルオローフェニル)-ビニル]-8-フ ルオロー3~(3-メチルーピラジン-2-イル)-3 $H-++yy_1 - 4 - 4 - 4 - 3$ (2-メチルービリジン-3-イル)-2-[2-(2-ジメチルアミノーメチルチアゾール-4-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6 -フルオロ-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル) -2-[2-(2-メチル-オキサゾール-4-イル) -フルオロ-3-(2-クロロービリジン-3-イル) -2-[2-(チアゾール-2-イル)ーピニル]-3 H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-フルオロ-3 - (4-メチルーピリジン-3-イル)-2-[2-(4-メチルーチアゾールー2-イル)ービニル]-3 H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロロ - ビリジン-3-イル) - 6-フルオロ-2-[2-(2-ヒドロキシーフェニル) - ビニル] - 3H-キナ ゾリン-4-オン: および、(S)-6-フルオロ-2 $-[2-(2-7)\pi + 1-7]$ チルーフェニル) -エチル] -3-(2-メチルーピリ ジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (C) 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ -2-(2-ビリジン-2-イルービニル)-3H-キ ナゾリン-4-オン;3-(2-プロモーフェニル)-2-(2-ビリジン-2-イルービニル)-3H-キナ ゾリン-4-オン:6-クロロ-2-(2-ピリジン-2-イルービニル)-3-o-トリル-3H-キナゾリ ン-4-オン;3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(6-メチルービリジン-2-イル)-ビニル] 30 -3H-キナゾリン-4-オン:6-クロロ-2-[2 (6-メチルーピリジン-2-イル)ーピニル]-3 -o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2 -クロローフェニル) -6-フルオロー2-(2-ピリ ジン-2-イル-エチル)-3H-キナゾリン-4-オ ン:6-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリン -2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-カルボアルデ ヒド;3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー 2-「2-(6-メチルアミノメチルーピリジン-2-40 イル) - ビニル 1 - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; N -(6-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フ ルオロー4ーオキソー3、4-ジヒドローキナゾリンー 2-イル1-ビニル1-ビリジン-2-イルメチル)-ル) -2 - [2 - (4 - ジエチルアミノメチルーピリジ ン-2-イル) -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナ ゾリン-4-オン:6-{2-[3-(2-クロローフ

ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒド

-カルボニトリル;3-(2-フルオロ-フェニル)-2 - (2 - ビリジン - 2 - イル - ビニル) - 3 H - キナ ゾリン-4-オン;3-(2-プロモ-フェニル)-6 · - フルオロー2 - (2 - ピリジン - 2 - イルービニル) -3H-キナゾリン-4-オン;3-(4-ブロモ-2 -クロローフェニル) -6-フルオロ-2-(2-ビリ ジン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オ ン;3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチルーピリジン-2-イル)ービニ -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6 10 ル] -3H-キナゾリン-4-オン; N-(6-(2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4-オキソー3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-**ピニル} - ピリジン-2 - イル-メチル) - N - エチル** -アセトアミド;3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2-[2-(6-フルオロメチルーピリジン -2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オ ン:3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2 - [2-(6-ピロリジン-Ĭ-イルメチルーピリジン -2-イル) ~エチル] -3H-キナゾリン-4-オ {[エチルー(2-ヒドロキシーエチル)ーアミノ]-メチル】ピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオ ロ-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロ-フェニル) -6-フルオロ-2- {2-[6-(イソプ ロビルアミノーメチル) -ビリジン-2-イル] -ビニ ル) -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロ ーフェニル) -6-フルオロ-2-{2-「6-(2-メチルピペリジン-1-イルメチル)-ピリジン-2-イル] - ピニル} - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 3 -(2-クロローフェニル)-2-[2-(6-エチルア ミノメチルービリジン-2-イル)-ビニル]-6-フ ルオロ-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロ ローフェニル) -2 - [2 - (6 - エトキシメチルーピリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロローフェニル) -2-{2-[6-(2,5-ジヒドローピロール-1 ーイルメチル)ービリジンー2ーイル]ービニル}ー6 -フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロローフェニル) - 6 - フルオロ- 2 - {2 - [6 -(4-メチルーピペリジン-1-イルメチル)ーピリジ ン-2-イル] -ビニル} -3H-キナゾリン-4-オ ン;6-プロモ-2-[2-(6-メチルーピリジン-2-イル) -ビニル] -3-o-トリル-3H-キナゾ リン-4-オン:6-ブロモ-2-(2-ピリジン-2 -イル-ビニル) -3-o-トリル-3H-キナゾリン -4-オン;6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェ ニル) -2-(2-ピリジン-2-イル-ビニル) -3 H-キナゾリン-4-オン:1-ベンジル-5-(2-メチルー[1.3]ジオキソラン-2-イル)-2-オ ローキナゾリン-2-イル]ービニル}ービリジン-2 50 キソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-カル

ボン酸(3-フェニルカルバモイル-フェニル)-アミ ド;3-(2-クロローフェニル)-6-メチル-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル) -3H-キナゾリ **ン-4-オン;3-(2-クロロ-フェニル)-2-**[2-(6-ジメチルアミノメチル-ピリジン-2-イ ル) ービニル] -6 - フルオロー3H - キナゾリン-4 -オン:6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェニ ル) -2-[2-(6-メチル-ビリジン-2-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロローフェニル) -2 - [2 - (6 - { [(2 - ジメ 10 チルアミノーエチル) -メチル-アミノ] -メチル) -ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H -キナゾリン-4-オン;3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシメチ ルービリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリ ン-4-オン: 酢酸6-{2-[3-(2-クロローフ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒド ローキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2 ーイルメチルエステル:6-{2-[3-(2-プロモ ヒドローキナゾリン-2-イル] -ビニル} -ビリジン -2-カルボアルデヒド;3-(2-ブロモ-フェニ ル) -2-「2-(6-ジエチルアミノメチルーピリジ ン-2-イル)ービニル]ー6-フルオロー3H-キナ ゾリン-4-オン;3-(2-プロモ-フェニル)-2 - [2-(6-ジェチルアミノメチルーピリジン-2-イル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン-4-オン; 酢酸 6-{2-[3-(2-プロモーフェニル)-6-フル オロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリンー2 - イル] - ビニル} - ビリジン-2-イルメチルエステ 30 $\nu: 3-(2-2)$ (2-2) $\nu: 3-(2-2)$ (2-2) $\nu: 3-(2-2)$ (2-2) $\nu: 3-(2-2)$ 「2-(6-メトキシメチルーピリジン-2-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン:ジエチルア ミノー酢酸6- (2-[3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-キナ ゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-イルメ チルエステル:6-フルオロ-3-(2-メチルービリ ジン-3-イル)-2-[2-(2-メチルーチアゾー ル-4-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オ [2-(6-ヒドロキシメチルーピリジン-2-イ ル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン;およ。 び、3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ-2 - 「2 - (6 - ピロリジン-1 - イルメチルーピリジン -2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オ ン;

(D) 6-クロロ3-(2-クロロ-フェニル)-2 - [2-ヒドロキシ-2-(6-メチル-ビリジン-2 -イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン;2

-3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒ ドロキシービニル) ーニコチノニトリル;2-{2-[3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フル オロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリンー2 ーイル] -1-ヒドロキシービニル} -ニコチノニトリ ニル) -4-オキソ-3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル] -1-ヒドロキシ-ビニル) -ニコチノニト リル: 3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(3 -ジエチルアミノメチル-フェニル) -2-ヒドロキシ -エチル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オ ン;3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2 - [2-(3-ピロリジン-1-イルメチルーフェニ ル) -2-ヒドロキシーエチル] -3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロロービリジン-3-イル)-2-[2-(3-ジェチルアミノメチル-フェニル)-2-ヒドロキシーエチル]-6-フルオロ-3H-キナ ゾリン-4-オン;2-[2-(3-ジエチルアミノメ チルーフェニル) -2-ヒドロキシーエチル] -6-フ 一フェニル) -6-フルオロー4-オキソー3、4ージ 20 ルオロー3-(2-フルオローフェニル) -3H-キナ ゾリン-4-オン:2-[2-(3-ジェチルアミノメ チルーフェニル) -2-ヒドロキシーエチル] -3-(2-フルオロ-フェニル)-3H-キナゾリン-4-オン;2-{2-[3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ -キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル} -6-メチルーニコチノニトリル;2-.{2-[3-(2-クロローフェニル) -4-オキソー3, 4-ジヒ ドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニ ークロロー3ー(2ークロローフェニル)ー4ーオキソ -3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒ ドロキシーピニル > - 6 - メチル - ニコチノニトリル: 2-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フル オロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリンー2 - イル] - 1 - ヒドロキシービニル} - 6 - フルオロー ニコチノニトリル;2-{2-[3-(2-クロローフ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒド ローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニ (2-クロローフェニル)-6-フルオロー4-オキ ソー3.4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシーピニル } - 4 - メチルーベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-4-オキ ソー3.4-ジヒドローチエノ[3.2-d]ビリミジ ン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}-6-メチ ルーニコチノニトリル:2-{2-[3-(2-メチル -フェニル) - 4 - オキソー3、4 - ジヒドローチエノ [3.2-d] ビリミジン-2-イル] -1-ヒドロキ - (2 - [3 - (2 - クロローフェニル) - 4 - オキソ 50 シービニル) - 6 - メチルーニコチノニトリル: 2 -

{2-[3-(2-クロロービリジン-3-イル)-4 -オキソー3, 4-ジヒドローチエノ[3.2-d]ピ リミジン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4 ーメチルーベンゾニトリル;2-{2-[3-(2-ク ロローフェニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドローチ エノ[3.2-d] ビリミジン-2-イル]-1-ヒド ロキシービニル - 4 - フルオローベンゾニトリル: 2 - {2-[3-(2-フルオローフェニル) -4-オキ ソー3、4-ジヒドローチエノ[3.2-d]ピリミジ ン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}-4-メチ 10 ルーベンゾニトリル;2-{2-[3-(2-クロロー フェニル) -4-オキソー3.4-ジヒドローチエノ [3.2-d] ビリミジン-2-イル] -1-ヒドロキ シービニル > ーベンゾニトリル;および、2 - {2-[3-(2-クロロービリジル-3-イル)-4-オキ ソー3, 4-ジヒドローチエノ[3, 2-d] ピリミジ ン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ベンゾニ トリル;3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ -2-[2-ヒドロキシ-2-(2-メチルーチアゾー ルー4-イル) -ピニル] -3H-キナゾリン-4-オ 20 フェニルアミノ) -メチル] -3H-チエノ[3.2-ン;3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ-2 [2-ヒドロキシー2-(6-メチルーピリジン-2 - イル) - ビニル] - 3H-キナゾリン-4-オン;2 - {2-[3-(2-クロローフェニル) - 6-フルオ ロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリン-2-イル] -1-ヒドロキシービニル} -6-メチルーニコ チノニトリル;2-{2-[3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-ニコチノニトリル; 2-{2-[3-(2-クロロ-フ 30 オン; 2-{[3-(2-クロロービリジン-3-イ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒド ローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニ ル -ベンゾニトリル; 2 - [2 - [3 - (2 - クロロ -ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソー 3. 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒド ロキシービニル > - 6 - メチルーニコチノニトリル; 3 -(2-)00-7x=1, -6-7)1-2-(2 -ヒドロキシ-2-ピリジン-2-イル-ビニル)-3 H-キナゾリン-4-オン;2-{2-[6-フルオロ -3-(2-メチルーピリジン-3-イル)-4-オキ 40 ノメチルーフェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾ ソー3, 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル > ーベンゾニトリル;2-{2-[3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フル オロー4ーオキソー3,4-ジヒドローキナゾリン-2 -イル]-1-ヒドロキシービニル}-ベンゾニトリ ル;および、3-(2-クロローフェニル)-6-フル オロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-2-ヒ ドロキシーエチル] - 3H-キナゾリン-4-オン; お よび、3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6 **−ジェチルアミノメチル)−ビリジン−2−イル)−2 50 (2−メチル−ビリジン−3−イル)−4−オキソ−**

-ヒドロキシービニル]-6-フルオロ-3H-キナゾ リン・4・オン: (E) 3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロ -2-[(ビリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3 H-キナゾリン-4-オン;6-フルオロ-3-(2-メチルーフェニル) -2-[(ピリジン-2-イルメチ ル) -アミノ] -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロー2-[(2 -フルオロフェニルーメチル) -アミノ] - 3H-キナ ゾリン-4-オン;3-(2-クロロ-フェニル)-2 [(2-シアノフェニルーメチル)ーアミノ] ~6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-ク ロローフェニル) -2-[(6-ジエチルアミノメチル ビリジン-2-イルメチル)-アミノ]-6-フルオロ -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロローフ ェニル) -6-フルオロ-2-[(6-ピロリジン-1 ーイルメチルービリジン-2-イルメチル)ーアミノ] -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロローフ ェニル) -2-[(3-ピロリジン-1-イルメチルー d] ビリミジン-4-オン;3-(2-メチル-フェニ ル) -2-[(3-ピロリジン-1-イルメチルーフェ ニルアミノ) -メチル] -3H-チエノ[3.2-d] ピリミジン-4-オン;3-(2-クロロ-フェニル) -2-[(2-フルオローフェニルアミノ)ーメチル] -3H-チエノ[3.2-d] ビリミジン-4-オン; 3-(2-クロロービリジン-3-イル)-2-[(3 - ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-メ チル] - 3 H - チエノ [3.2 - d] ビリミジン - 4 -ル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドローチエノ[3, 2 -d]ピリミジン-2-イルメチル]-アミノ}-ベン ゾニトリル:3-(2-クロローフェニル)-2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミ ノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン:6-ク DD = 3 - (2 - DDD = Dx = Dx) - 2 - [(3 - C)]ロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)ーメチ ル] -3H-キナゾリン-4-オン;6-クロロ-3-(2-クロローフェニル) -2-[(3-ジエチルアミ リン-4-オン;6-クロロ-3-(2-クロロービリ ジン-3-イル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル ーフェニルアミノ)ーメチル]ー3Hーキナゾリン-4 -オン:6~クロロ~3~(2~トリフルオロメチル~ フェニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチル-フェ ニルアミノ) - メチル] - 3H - キナゾリン - 4 - オ ン;2-{[3-(2-クロロービリジン-3-イル) 4-オキソー3、4ージヒドローキナゾリンー2ーイ ルメチル] -アミノ} -ベンゾニトリル; 2 - { [33. 4-ジヒドローキナゾリン-2-イルメチル]ーア ミノ > ーベンゾニトリル: 2 - { [6-フルオロー3-(2-メチル-フェニル)-4-オキソー3、4-ジヒ ドローキナゾリンー2 - イルメチル】 - アミノト - ニコ チノニトリル;2-{[3-(2-クロローフェニル) -4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ルメチル] ーアミノ } ーニコチノニトリル ; 2 ー { [3 (2-クロロービリジン-3-イル)-6-フルオロ -4-オキソー3. 4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ルメチル] - アミノ $\}$ - ベンゾニトリル: $3 - \{[3 - 10]$ (2-クロローフェニル) -6-フルオロ-4-オキソ -3.4-ジヒドローキナゾリン-2-イルメチル]-アミノ} -ベンゾニトリル;3-(2-クロローフェニ ル) -2-「(3-ジエチルアミノメチルーフェニルア ミノ)-メチル1-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロローフェニル)-6-フルオ u-2-(ピリミジン-2- 4ルアミノメチル) -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロービリジン -3-イル)-6-フルオロ-2-(m-トリルアミノ クロロービリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-[(6-メチルービリジン-2-イルアミノ)ーメチ ル] -3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ -フェニル) - 6 - フルオロー2 - (ビリジンー2 - イ ルアミノメチル) -3H-+ナゾリン-4-オン:3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フルオロー 2-[(3-ピロリジン-1-イルメチルーフェニルア ミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン;6-フルオロー3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-ミノ) -メチル1 - 3 H - キナゾリン-4-オン: 3 --フルオローベンジルアミノ) -メチル] - 3H-キナ ゾリン-4-オン: N-(3-{ [3-(2-クロロー フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒ ドローキナゾリン-2-イルメチル]-アミノ}-フェ ニル)-アセトアミド;3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-「(3-ビロリジン-1-イルメ チルーフェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾリン -4-オン;2-{[3-(2-クロローフェニル)- 40 共通な炭素原子と合わさって、式: 6-フルオロー4-オキソー3,4-ジヒドローキナゾ リン-2-イルメチル - アミノ - ニコチノニトリル: 3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フルオ ロー2-[(2-フルオローフェニルアミノ)-メチ ル] -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロ ーフェニル) ー6ーフルオロー2ー「(2ーフルオロー フェニルアミノ)ーメチル1-3H-キナゾリン-4-オン:および、3-(2-クロロ-フェニル)-6-フ ルオロー2-[(6-メチルービリジン-2-イルアミ

29

(F) 式: 【化7】

「式中、V、X、YおよびZは、全て炭素であるか、ま たは、それらのうちの1つが窒素であり、かつ、その他 が炭素であり; R1、R1、R1、R1 およびR1の各々 は、独立に、水素、ハロゲン、(C,-C,)アルキル、 -メチル) -3H-キナゾリン-4-オン:3-(2- 20 トリフルオロメチル、シアノ、(C,-C,)アルコキ シ、 (C,-C,) アルキルチオおよびC(=O)-O-(C,-C,) アルキルから選択されるが、ただし、 (a) 各V、XおよびZが炭素である時、R1がR1と同 一であることはできず; (b) R*およびR*の少なくと も1つは、水素以外である必要があり; (c) V、X、 YまたはZが窒素である時、それぞれ、R1、R1、R1、R1 またはR'は、存在せず;環Aは、縮合へテロ芳香族環 であり、該ヘテロ芳香族環が5員環ヘテロ芳香族環また は6 甾環ヘテロ芳香族環であり、その6 昌環ヘテロ芳香 2-「(3-ビロリジン-1-イルメチル-フェニルア 30 族環は、二環系の両環に共通な炭素原子と合わさって、 式:

[118]

を有し、その5員環へテロ芳香族環は、二環系の画環に [(£9]

を有し、前記環の位置"A"、"B"、"D"および "E" は、独立に、炭素または窒素から選択されてもよ ノ) -メチル] - 3 H-キナゾリン-4-オン; ならび 50 く; 前記環の位置 "F"、 "G" および "J" は、独立

に、炭素、窒素、酸素または硫黄から選択されてもよい が、ただし、(a) "F"、"G"または"J"の2つ より多くがヘテロ原子である場合、前記5員環ヘテロ芳 香族環は、(1,2,3)-トリアゾール、(1,2, チアジアゾール、(1, 2, 5) チアジアゾールお よび(1,2,5)ジアザオキサゾールからなる群より 選択され; (b) "F"、"G" または "J" のうちの 2つがヘテロ原子である場合、そのヘテロ原子の1つの みが、酸素または硫黄であってもよく:前記縮合ヘテロ 芳香族環は、水素; (C₁-C₆)アルキル;ハロゲン; 10 トリフルオロメチル; アミノー (CH,) .-; (C,-C₄) アルキルアミノー (CH₂) ,-; ジ(C,-C₄) アルキル-アミノ- (CH2) -; (C1-C2) アルコ キシ;ヒドロキシ(C,-C,)アルキル;(C,-C,) アルキル-O-(C,-C,)アルキル-;-CN;(C ,-C。) アルキル-CO-O-(C,-C。) アルキル -: (C,-C,) アルキル-O-CO-O (C,-C,) アルキル; (C,-C,) アルキル-CO-O-; ヒドロ キシ;-NO2; R15-C (=0)-; R15-O-C (=0) -; ジ(C₁-C₆)アルキル-N-C(=0) - ; (C,-C,) シクロアルキルおよびR15-NH-C (=O) -; ならびに、ハロ、(C₁-C₄) アルキル、 - CNまたは-CF,で任意に置換されたフェニルより 選択される置像基と追加の結合を形成することのできる 炭素または窒素のいずれか上を、任意に、独立に、置換 されていてもよく: R*は、式Ph*で表されるフェニル または5員環へテロ環もしくは6員環へテロ環であり、 その6員環へテロ環は、式:

[{t:101

[式中、"N"は、窒素である。]を有し、前記環の位 置"K"、"L" および"M"は、独立に、炭素または 窒素より選択されてもよく、ただし、"K"、"L"ま たは "M" の1つのみが窒素であってもよく;その5員 環ヘテロ環は、式:

[(611]

を有し、前記環の位置"P"、"Q"および"T"は、 独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄より選択されても よく、ただし、"P"、"Q"または"T"の1つのみ は"T"の少なくとも1つは、ヘテロ原子である必要が あり;前記Ph¹は、式: 【化12】

「式中、各R11は、独立に、水素または(C,-C。)ア ルキルである。] で表される基であり; R®、R1° およ びR¹¹の各々は、独立に、水素;1個~3個のハロゲン 原子で任意に置換された (C.-C.) アルキル:ハロ: CF。: 1個~3個のハロゲン原子で任意に置換された (C,-C,) アルコキシ; (C,-C。) アルキルチオ; R1*O- (CH,),-; (C,-C,) アルキル-NH-(CH,)。-;ジ(C,-C,)アルキル-N-(C H₂),-; (C,-C,) シクロアルキル-NH-(CH 20 1) -: H2N- (C=O) - (CH2) -: (C1-C *) アルキル-HN-(C=O)-(CH,),-;ジ (C,-C,) アルキル-N-(C=O)-(CH,) 。-; (C,-C,) シクロアルキル-NH-(C=O) - (CH₂) - : R¹⁶O- (C=O) - (CH₂) - : (C_1-C_6) $PN+N-(O=C)-O-(C_1-C_6)$ アルキルー; (C, -C,) アルキル-O-(O=C)-O- (C,-C。)-アルキル-: (C,-C。)アルキル - (O=C) -O-; (C,-C,) アルキル- (O= C) -NH- (CH2) -: H (O=C) -NH- (C 30 H₂) ,-; (C₁-C₆) アルキル-(O=C)-N [(C,-C,) アルキル](CH,),-;H(O=C) -N-[(C,-C,)アルキル](CH2)。-;ヒドロ キシ; H-C(=O)-(CH₂)。-;(C,-C。)ア $\nu + \nu - C (= 0) - (C_* - C_*) r \nu + \nu - 0 - C$ (=O) -: R15- (CH,) --O-C (=O) -: 7 ミノー (CH,)。-; ヒドロキシー (C,-C,) アルキ ルー; (C,-C,) アルキル-O-(C,-C,) アルキ ルー;および、シアノから選択され; R'、R12 および R11の各々は、独立に、水素; 1個~3個のハロゲン原 40 子で任意に置換された (C, - C,) アルキル; ハロゲ ン; CF,; 1個~3個のハロゲン原子で任意に置換さ れた (C, -C,) アルコキシ; (C, -C,) アルキルチ オ; R16O-(CH2)。-; (C1-C1) アルキル-N H-(CH,),-;ジ(C,-C,)アルキル-N-(C H₂) a-; (C₁-C₇) シクロアルキル-NH-(CH $_{2}), - ; H_{2}N - (C = O) - (CH_{2}), - ; (C_{1} - C$ 。) アルキル-HN-(C=O)-(CH2),-:ジ (C,-C,) アルキル-N-(C=O)-(CH,) 。-; (C,-C,) シクロアルキル-NH-(C=O) が酸素または硫黄であってもよく、 "P"、 "Q"また 50 - (CH₂)。-: R¹⁶O-(C=O)-(CH₂)。-;

(C1-C1) アルキル- (O=C) -O- (C1-C1) $P \nu + \nu - : (C, -C,) P \nu + \nu - O - (O = C) -$ O-(C,-C,)-アルキル-:(C,-C,)アルキル - (O=C) -O-; (C₁-C₅) アルキル- (O= C) $-NH-(CH_{2})_{0}-H(O=C)-NH-(CH_{2})_{0}$ H_{ν}) . - : $(C_{\nu} - C_{\nu}) \ \mathcal{T} \mathcal{V} + \mathcal{V} - (O = C) - N$ [(C,-C₁) アルキル](CH₁),:H(O=C)-N-[(C1-C4) アルキル](CH2),-; ヒドロキ シ: H-C (=0) - (CH,),-: (C,-C,) アル キル-C(=O)-;(C₁-C₅)アルキル-O-C (=O) -; R15- (CH2) -O-C (=O) -: 7 ミノー (CH,) -: ヒドロキシー (C,-C,) アルキ ルー: (C,-C,) アルキル-O-(C,-C,) アルキ ルー:-CHO:および、シアノから選択され:各R** は、独立に、水素またはハロゲンであり;各R20は、独 立に、水素、(C.-C.) アルキル、(C.-C.) アル キルー (C=O) -、 (C1-C6) アルキル-O- (C =O) -. (C,-C,) アルキル-NH-(C=O) -またはジ(C,-C,) アルキル-N-(C=O)-であ ロゲン、トリフルオロメチル・- CHOまたは(C.-C.) アルコキシであり:nは、0~3の整数であり: pは、0~3の整数であり;点線で表した結合は、任意 の二重結合であるが;ただし、R**が水素である時、R 13およびR14の1つは、水素以外である。] で表される アトロプ異性体:である方法。

【請求項7】 前記ドーパミンアゴニスト療法が、L-ドーパの投与または末梢ドーパデカルボキシラーゼの阻 害剤と組み合わせたし-ドーバの投与を含む処置であ る、請求項6に記載の方法。

【請求項8】 前記末梢ドーバデカルボキシラーゼの餌 害剤がカルビドーパまたはベンゼルアジドである、請求 項7に記載の方法。

【請求項9】 前記化合物が、群(A)の化合物または その薬学的に許容可能な塩である、請求項6に記載の方

【請求項10】 前記化合物が、群(B)の化合物また はその薬学的に許容可能な塩である、請求項6に記載の 方法。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【産業上の利用分野】本発明は、ドーパミンアゴニスト 療法の使用によって生ずる哺乳動物、例えば、ヒトのジ スケネジーを処置するために、AMPAレセプターアン タゴニストを投与する方法に関する。本発明でいろドー パミンアンタゴニスト療法は、概して、中枢神経系の疾 患、例えば、バーキンソン病の処置に使用される。詳し くは、本発明は、PCT国際出願Nos. PCT/I897/00134(1 997年2月17日出願), 米国仮特許出願No.: 60/038 60/049082(1997年6月9日出廊)、米国仮特許出 願No. 60/049083(1997年6月9日出願)、米国仮 特許出願No. 60/038540(1997年2月28日出 願)、発明者としてBertrand L. Chenard, Williard M. Welch and Anthony R. Reinholdによって1997年7 月21日に出願された "Ournazorin-4-one AMPA Antago mists"と題する米国仮特許出願および発明者としてBert rand L. Chenard and Williard M. Welchによって19 97年8月27日に出願された "Novel Atroisomers Of 2,3-Disubstituted-(5,6)-Heteroarylfused-Pyrimidin -4-ones"と願する米国仮特許出願に開示されており、 特許請求されている1種以上のAMPAレセプターアン タゴニストを使用するこのようなジスケネジーの処置に 関する。前述の米国仮特許出願およびPCT国際特許出願 は、それらの実体を参考とすることによって本明細書に 組み込む。

[0002]

【従来の技術】ジスケネジーは、付随意の身体的運動で あり、例えば、舞踏病、震え、バリスム、ジストニー、 り;各々は、水素、シアノ、(C,-C。)アルキル、ハ 20 アテトーシス、ミオクローヌスおよびチックを挙げるこ とができる。ジスケネジーは、バーキンソン病の身体的 症状の処置によって生ずることが多い。パーキンソン病 は、震え、硬直、運動緩徐および体位不安定性を特徴と する。このような運動性の異常は、ドーバミンレセプタ ・刺激を増大する療法によって軽減することができる。 これら療法としては、ドーパミンレセプターを直接刺激 する薬剤 (例えば、ブロモクリプチン) またはドーパミ ンのレベルを増大する薬剤(例えば、L-ドーパ、また は、ドーパミン代謝を阻害する薬剤)が挙げられる。本 30 発明において、ドーパミンレセプター刺激を増大するこ のような処置は、 概して、 ドーパミンアゴニスト療法と 称す。パーキンソン病を処置するためのドーパミンアゴ ニスト療法の慢性投与期間の後、新たな運動性異常が現 れる。ドーパミンアゴニスト療法に付随する運動の異常 としては、舞踏病ジスケネジーおよびジストニーが挙げ られる。本発明は、以下に規定するようなAMPAレセ ブターアンタゴニストの投与を介する中枢神経系(CN S)疾患、特に、パーキンソン病の処置おけるドーパミ ンアゴニスト療法に付随するジスケネジーの処置に関す

40 る。 【0003】本発明に従い使用することのできる化合物 は、グルタメートレセプターのAMPAサブタイプのア ンタゴニストである。グルタメートは、哺乳動物の中枢 神経系における主要な刺激神経伝達体である。グルタメ ートのシナプス伝達は、α-アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸(AM PA) N-メチル-D-アスパルテート (NMD) A)、カイニン酸(KA) およびメタボトロピック(met abotropic)レセプターを含む数種のファミリーによって 905 (1997年2月28日出願)、米国仮特許出願No. 50 媒介される。AMPAレセフターサブタイプは、運動に

(19)

関する領域を含めて、脳全体の迅速な興奮伝達を媒介す る。AMPAレセプターアンタゴニストの投与を介して AMPAレセプターを阻害することによって、ドーバミ ンアゴニスト療法に付随するジスケネジーは、以下に記 載するように、本発明に従い、処置される。 【0004】AMPAレセプターアンタゴニストは、以 下の発行された米国特許(特許番号を列挙し、続いて、 親出願の発行日を列挙する)を含め、幾つかの公開され た特許に言及されている: 5,654,303(1997年8月5 日);5.639.751(1997年6月17日);5,614,532 10 (1997年5月25日):5,614,508(1997年5 月25日);5.606.062(1997年2月25日);5.5 80,877(1996年12月3日);5,559,125(199 6年9月24日);5,559,106(1996年9月24 日);5,532,236(1996年7月2日);5,527,810 (1996年6月18日);5,521,174(1996年5 月28日);5,519,019(1996年5月21日);5,5 14,680(1996年5月7日);5,631,373(1997 年5月20日);5.622.952(1997年4月22 日) ; 5,620,979(1997年4月15日) ; 5,510,338 20 [2-(2-メチルーチアゾールー4-イル)ービニ (1996年4月23日);5,504,085(1996年4 月2日);5.475.008(1995年12月12日);5.4 46,051(1995年8月29日);5,426,106(199 5年6月20日);5,420,155(1995年5月30 日);5,407,935(1995年4月18日);5,399,696 (1995年3月21日);5,395,827(1995年3 月7日);5,376,748(1994年12月27日);5,3 64.876(1994年11月15日);5.356.902(19 94年10月18日);5,342,946(1994年8月3 0日):5.268.378(1993年12月7日):およ び、5,252,584(1993年10月12日)。 [0005]

(A)、(B)、(C)、(D)、(E) もしくは (F)の内に入る化合物、または、前記化合物の薬学的 に許容可能な塩の前記ジスキネジーを処置するのに有効 な量を投与することを含み、群(A)、(B)、 (C)、(D)、(E)および(F)が、以下のよう 化: (A) (S) -3-(2-クロローフェニル) -2-「2-(5-ジェチルアミノメチル-2-フルオローフ ェニル)ーピニル]ー6-フルオロ-3H-キナゾリン -4-オン: (S) -3-(2-クロローフェニル) -2-「2-(6-ジェチルアミノメチルーピリジン-2 イル) - ビニル] - 6 - フルオロー3H - キナゾリン -4-オン: (S)-3-(2-クロロ-フェニル)-2-[2-(4-ジエチルアミノメチルーピリジン-2 ~ イル) ービニル] - 6 - フルオロー 3 H - キナゾリン 50 (6 - {2 - [3 - (2 - クロローフェニル) - 6 - フ

「課題を解決するための手段] 本発明は、哺乳動物、例

えば、ヒトのドーパミンアゴニスト療法に付随するジス

キネジーを処置する方法であって、前記哺乳動物に、群

-4-オン; (S) -3-(2-クロローフェニル) -2-[2-(6-エチルアミノメチルーピリジン-2-イル) - ビニル] - 6 - フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン: (S) -3-(2-プロモ-フェニル) -2 [2-(6-ジエチルアミノメチルーピリジン-2-イル) - ビニル] - 6 - フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン: (S) -3-(2-クロローフェニル) -6 -フルオロ-2-「2-(6-メトキシメチルーピリジ ン-2-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オ ン; (S) -3-(2-クロローフェニル) -6-フル オロー2-[2-(4-メチルーピリミジン-2-イ ル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン: (S) -3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロー2-(2-[6-イソプロビルアミノーメチル)ービリジン -2-イル]-エチル}-3H-キナゾリン-4-オ ン; (S) -6-フルオロ-2-[2-(2-メチル-チアゾールー4ーイル)ービニル]ー3ー(2ーメチル -フェニル) - 3H-キナゾリン-4-オン: (S) -3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2-ル]-3H-キナゾリン-4-オン;(S)-2-[2 「2-ジメチルアミノメチルーチアゾールー4ーイ ル) ービニル] ー6ーフルオロー3ー(2ーフルオロー フェニル)-3H-キナゾリン-4-オン;(S)-3(2-プロモーフェニル) - 6 - フルオロー2 - 「2 (2-メチルーチアゾールー4-イル)ービニル]ー 3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-ブロ モーフェニル) -2-(2-ピリジン-2-イルービニ ル) -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2 30 -クロローフェニル) -6-フルオロー2-(2-ビリ ジン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オ ン; (S) -3-(2-プロモ-フェニル) -2-(2 ーピリジン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オン: (S) -6-クロロ-2~(2-ピリジン-2-イル-ビニル) -3-o-トリル-3H-キナゾリ ン-4-オン; (S)-3-(2-クロロ-フェニル) -2-「2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビ ニル]-3H-キナゾリン-4-オン;(S)-6-ク ロロー2-[2-(6-メチルービリジン-2-イル) 40 -ビニル1-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン: (S) -3-(2-クロローフェニル) -6-フ ルオロ-2-(2-ビリジン-2-イル-エチル)-3 H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-{2-[3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-4-オキソ -3.4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニ (2-クロローフェニル) -6-フルオロー2-「2-(6-メチルアミノメチルービリジン-2-イル)ービ ニル1-3H-キナゾリン-4-オン: (S)-N-

37 ルオロー4-オキソー3、4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル] -ビニル} -ビリジン-2-イルメチル) -(2-クロローフェニル) -6-フルオロー4-オキソ -3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニ ル \ - ピリジン - 2 - カルボニトリル; (S) - 3 -(2-フルオローフェニル) -2-(2-ビリジン-2 イルービニル) - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; (S) -3-(2-プロモーフェニル) -6-フルオロ -2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キ 10 ナゾリン-4-オン: (S) -3-(4-ブロモ-2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-(2-ピリジ ン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オ ン: (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -2-[2 (8-ジエチルアミノ) メチルーピリジン-2-イ ル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -N-(6-{2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾ リン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-イルメチ クロローフェニル) -6-フルオロ-2-[2-(6-フルオロメチルーピリジン-2-イル)-ビニル]-3 H-キナゾリン-4-オン: (S)-3-(2-クロロ -フェニル) -6-フルオロ-2-[2-(6-ピロリ ジン-1-イルメチルービリジン-2-イル)-エチ ル] -3H-キナゾリン-4-オン: (S) -3-(2 - クロローフェニル) -2 - [2 - (6 - { [エチル (2-ヒドロキシーエチル) -アミノ] -メチル} -ピ リジン-2-イル)ーピニル]ー6-フルオロー3H-ェニル) -6-フルオロ-2-{2-[6-(イソプロ ビルアミノーメチル) -ビリジン-2-イル] -ビニ ル} - 3 H - キナゾリン- 4 - オン; (S) - 3 - (2 -クロローフェニル) -6-フルオロ-2- {2-[6] (2-メチルーピベリジン-1-イルメチル)ーピリ ジン-2-イル1-ビニル1-3H-キナゾリン-4-オン: (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -2-[2-(6-エトキシメチルービリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オ ン: (S) -3-(2-クロローフェニル) -2-{2 [6-(2,5-ジヒドローピロール-1-イルメチ ル) -ビリジン-2-イル] -ビニル} -6-フルオロ -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-ク ロローフェニル) -6-フルオロ-2-{2-[6-(4-メチルーピペリジン-1-イルメチル)ーピリジ ン-2-イル]ービニル]-3H-キナゾリン-4-オ ン; (S) -6-プロモ-2-[2-(6-メチル-ピ リジン-2-イル)-ビニル]-3-o-トリル-3H ーキナゾリン-4-オン: (S) -6-ブロモ-2-

-3H-キナゾリン-4-オン: (S)-6-フルオロ -3-(2-フルオローフェニル)-2-(2-ビリジ ン-2-イル-ビニル)-3H-キナゾリン-4-オ ン: (S) -3-(2-クロローフェニル) -6-メチ ル-2-(2-ピリジン-2-イル-ピニル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロローフ ェニル) -2 - [2 - (6 - ジメチルアミノメチルーピリジン-2-イル)ービニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン: (S) -6-フルオロ-3-(2-フルオローフェニル) -2-[2-(6-メチル -ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン -4-オン: (S) -3-(2-クロロ-フェニル) - $2 - [2 - (6 - \{ (2 - i) + i) + i)]$ -メチル-アミノ] -メチル} -ビリジン-2-イル) ービニル]-6-フルオロー3H-キナゾリン-4-オ ン; $(S) - 3 - (2 - \rho \alpha \alpha - \beta \alpha - \beta$ オロー2 - [2 - (6 - ヒドロキシメチルーピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン: (S) -酢酸6- (2- [3- (2-クロローフェニ ル) -N-エチル-アセトアミド; (S) -3-(2- 20 ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル} ビリジン-2-イル メチルエステル: (S) -6-{2-[3-(2-ブロ モーフェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3.4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジ ン-2-カルボアルデヒド;(S)-3-(2-プロモ ーフェニル) - 2 - 「2 - (6 - ジエチルアミノメチル -ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン -4-オン;(S)-酢酸6-{2-[3-(2-ブロ モーフェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-キナゾリン-4-オン;(S)-3-(2-クロロ-フ 30 ジヒドロ-キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジ ン-2-イルメチルエステル: (S) -ジエチルアミノ -酢酸6- (2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6 -フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒドロ-キナゾリ ン-2-イル]ービニル)ーピリジン-2-イルメチル エステル: (S) -3-(2-クロロ-フェニル) -2 [2-(6-ジフルオロメチルービリジン-2-イ ル)ービニル]ー6ーフルオロー3Hーキナゾリンー4 -オン: (S) -3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロー2-「2-(6-メトキシーピリジン-2-40 イル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; (S) -2-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-3. 4-ジヒドローキナゾ リン-2-イル]-ピニル}-6-メチル-ニコチノニ トリル; (S) -2- {2-[3-(2-クロローフェ ニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ ーキナゾリン-2-イル!ーエチル!ー6-メチルーニ コチノニトリル; (S) -3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロ-2-(2-ビリミジン-2-イル -エチル)-3H-キナゾリン-4-オン:(S)-3 (2-ビリジン-2-イルービニル)-3-0-トリル 50 - (2-クロローフェニル)-2-[2-(4,6-ジ

30 メチルービリミジン-2-イル) -ビニル] -6-フル オロ-3H-キナゾリン-4-オン: (S) -2-{2 「3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4 -オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル] -ビニル } -ニコチノニトリル; (S) -3-(2-ク ロローフェニル) -6-フルオロ-2-(2-{6-「(3-メチルーブチルアミノ)ーメチル]ーピリジン -2-イル -エチル) -3H-キナゾリン-4-オ ン; (S) -2- {2- [3- (2-クロローフェニ キナゾリン-2-イル]-エチル}-ニコチノニトリ ル: (S) - 2 - [2 - (6 - 7) - 4 - 3]-0-トリル-3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ル) -ビニル] -ベンゾニトリル: (S) -2-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4-オキソー3、4ージヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル } - 4 - メチル-ベンゾニトリル; (S) - 3 -(2-プロモーフェニル) -6-フルオロ-2-「2-(6-ヒドロキシメチル-ビリジン-2-イル)-ビニ 3- (2-クロロ-フェニル) -6-フルオロ-2-「2-(6-ビロリジン-1-イルメチルービリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (B) (S) -6-フルオロ-2-[2-(2-フル オローフェニル)ービニル]ー3ー(2ーメチルーピリ ジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -2-{2-[6-Jルオロ-3-(2-メチル -ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3、4-ジヒド ローキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ベンゾニトリ チルビリジン-3-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒ ドロキナゾリン~2~イル]~ビニル)~ベンゾニトリ ル: (S) -2~ {2-[3-(2-クロロービリジン -3-イル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジ ヒドロキナゾリンー2ーイルトービニルトーベンゾニト リル: (S) -2- {2- [6-フルオロ-3- (2-メチルーピリジン-3-イル)-4-オキソ-3、4-ジヒドローキナゾリンー2ーイル]ービニル}ー4ーメ チルーベンゾニトリル: (S) -2- {2- [3- (2 -ジヒドローキナゾリン-2-イル] -ビニル} -ベン ゾニトリル; (S) -6-フルオロ-3-(2-メチル -ピリジン-3-イル) -2-「2-(チアゾール-2 - イル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン: (S) - 6 - フルオロー3 - (2 - メチルーピリジンー 3-イル)-2-[2-(2-メチルーチアゾール-4 - イル) - ビニル 1 - 3 H - キナゾリン- 4 - オン: (S) -6-フルオロー3-(2-メチルーピリジン~ 3-イル)-2-[2-(4-メチルーチアゾール-4

- イル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン- 4 - オン:

(S) -2-[2-(5-ジエチルアミノメチル-2-フルオローフェニル)ービニル]ー6-フルオロ-3-(2-メチルービリジン-3-イル)-3H-キナゾリ ン-4-オン; (S) -6-フルオロ-2-「2-(2 -フルオロー5-ピロリジン-1-イルメチル-フェニ ルー2ーイル)ービニル]ー3ー(2ーメチルーピリジ ン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン;(S) -3-(2-クロロービリジン-3-イル)-2-[2 (2-フルオローフェニル) ービニル] - 3H-キナ ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒドロ- 10 ゾリン-4-オン: (S) -3-(2-クロロ-ビリジ ン-3-イル) -6-フルオロ-2-[2-(6-メチ ルーフェニル) ービニル] -3H-キナゾリン-4-オ ン: (S) -3-(2-クロロービリジン-3-イル) -6-フルオロー2-「2-(フルオローフェニル)-ビニル] -3H-キナゾリン-4-オン: (S) -6-クロロー2 - [2 - (2 - フルオローフェニル) - ビニ ν] $-3-(2-メチルーピリジン<math>-3-4\nu$) -3H-キナゾリン-4-オン: (S) -6-クロロ-2-[2-(2-フルオローフェニル)ービニル]-3-ル] -3H-キナゾリン-4-オン; および、(S) - 20 (3-メチル-1-オキシ-ビリジン-4-イル) -3 H-キナゾリン-4-オン: (S) -3-{2-(3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フルオロー 4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ル] -ビニル} -ベンズアルデヒド; (S) -3-[2 - [3-(2-クロロービリジン-3-イル)-4-オ キソー3. 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]ービ ニル] - ベンズアルデヒド; (S) - 3 - (2 - クロロ **ービリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-「2-**(3-ヒドロキシメチル-フェニル) -ビニル] -3H ル; (S) -2-{2-[6-フルオロ-3-(2-メ 30 -キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロロ-ヒリジン-3-イル) -2-{2-[3-(1,4-ジ オキサー8-アザースピロ[4,5]デセン-8-イル メチル) -フェニル] -ビニル} -6-フルオロ-3H -キナゾリン-4-オン; (S) -3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-{2-[3 - (4-ビロリジン-1-イル-ビベリジン-1-イル メチル) -フェニル] -ビニル} -3H-キナゾリン-4-オン: (S) -2-{2-[3-(2-クロロービ リジン-3-4ル) -6-7ルオロ-4-3キソ-3ーメチルーピリジン-3-イル)-4-オキソ-3、4 40 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]ービニル}ーベ ンゾニトリル: (S) -2-{2-[3-(2-クロロ -ビリジン-3-イル)-4-オキソ-3、4-ジヒド ローキナゾリン-2-イル]-ビニル }ーベンゾニトリ ル: (S) -2 - [2 - (2 - フルオローフェニル) -ピニル1-3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-3H-キナゾリン-4-オン: (S) -3-(2-クロ ロービリジンー3ーイル) -6-フルオロ-2-[2-ヒドロキシーフェニル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン -4-オン: (S) -6-フルオロ-3-(2-メチル 50 ーピリジン-3-イル)-2-[2-(2-メチルーチ

42 '

アゾールー4ーイルーエチル] -3H-キナゾリン-4 -オン: (S) -6-フルオロ-3-(2-クロロービ リジン-3-イル)-2-[2-(2-ジメチルアミノ -メチルチアゾール-4-イル) -ビニル] -3H-キ ナゾリン-4-オン; (S) -2-[2-(5-ジエチ ルアミノメチルー2-フルオローフェニル)ービニル] -6-フルオロー3-(4-メチルービリジン-3-イ ル) -3H-キナゾリン-4-オン;(S)-4-ジエ チルアミノメチル-2-{2-[6-フルオロ-3-(4-メチルービリジン-3-イル)-4-オキソー 3. 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]ービニル ーベンゾニトリル: (S) -2-[2-(5-ジエチル アミノメチルー2-フルオローフェニル)ービニル]ー 6-フルオロ-3-(3-メチル-ピラジン-2-イ ル) -3H-キナゾリン-4-オン: (S) -6-フル オロー3-(2-メチルーピリジン-3-イル)-2-[2-(2-ジメチルアミノーメチルチアゾールー4-イル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; (S) -6-フルオロ-3-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-2-[2-(2-メチルーオキサゾールー 20 4-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-フルオロ-3-(2-クロロ-ビリジン-3-イル)-2-「2-(チアゾール-2-イル)-ビ ニル] -3H-キナゾリン-4-オン; (S) -6-フ ルオロ-3-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-2 - [2-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-ビニ ル]-3H-キナゾリン-4-オン;(S)-3-(2 -クロロービリジン-3-イル)-6-フルオロー2-[2-(2-ヒドロキシ-フェニル)-ビニル]-3.H ロー2-[2-(2-フルオロ-5-ピロリジン-1-イルメチルーフェニル) -エチル] -3-(2-メチル - ビリジン-3-イル) - 3H-キナゾリン-4-オ ン: (C) 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ -2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キ ナゾリン-4-オン;3-(2-ブロモ-フェニル)-2-(2-ビリジン-2-イル-ビニル)-3H-キナ ゾリン-4-オン:6-クロロ-2-(2-ピリジン-ン-4-オン:3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6-メチルービリジン-2-イル)ービニル] -3H-+ナゾリン-4-オン:6-クロロ-2-[2 (6-メチルービリジン-2-イル)-ビニル]-3 -o-トリル-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2

ークロローフェニル) ー6ーフルオロー2ー(2ーピリ

ン:6-(2-[3-(2-クロロ-フェニル)-6-

フルオロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリン

-2-イル]-ビニル}-ピリジン-2-カルボアルデ

41

ヒド:3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロー 2-[2-(6-メチルアミノメチルービリジン-2-イル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; N -(6-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フ ルオロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリンー 2-イル] -ビニル] -ビリジン-2-イルメチル) -N-メチル-アセトアミド; 3-(2-クロローフェニ ル) -2 - [2 - (4 -ジェチルアミノメチルーピリジ ン-2-イル) -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナ 10 ゾリンー4ーオン:6-{2-[3-(2-クロローフ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒド ローキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2 ーカルボニトリル;3-(2-フルオローフェニル)-2 - (2 - ピリジン - 2 - イル - ビニル) - 3 H - キナ ゾリン-4-オン:3-(2-ブロモーフェニル).-6 -フルオロ-2-(2-ビリジン-2-イルーピニル) -3H-キナゾリン-4-オン;3-(4-プロモ-2 **-クロロ-フェニル)-6-フルオロ-2-(2-ピリ** ジン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4-オ ン;3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6-ジエチルアミノメチルービリジン-2-イル)ービニ ル]-3H-キナゾリン-4-オン; N-(6-(2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4-オキソー3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-ビニル - ビリジン-2-イル-メチル) - N-エチル -アセトアミド:3-(2-クロロ-フェニル)-6-フルオロー2-[2-(6-フルオロメチルーピリジン -2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オ ン:3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2 ーキナゾリン-4-オン: および、(S)-6-フルオ 30 -[2-(6-ビロリジン-1-イルメチルービリジン -2-イル)-エチル]-3H-キナゾリン-4-オ ン;3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6 {[エチルー(2-ヒドロキシーエチル)ーアミノ]ー メチル } -2-ビリジン-2-イル) -6-フルオロー 3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロローフェ ニル) -6-フルオロ-2-(2-[6-(イソプロビ ルアミノーメチル)ービリジン-2-イル]ービニル} -3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロロ-ウ ェニル) -6-フルオロ-2-{2-[6-(2-メチ 2ーイルービニル) -3-0-トリルー3H-キナゾリ 40 ルピペリジン-1-イルメチル) -ビリジン-2-イ ル]ービニル}ー3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロ-フェニル) -2-[2-(6-エチルア ミノメチルーピリジン-2-イル) -ビニル] -6-フ ルオロ-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロ ローフェニル) -2- [2-(6.-エトキシメチルービ リジン-2-イル) -ビニル1-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロローフェニル) -2-(2-[6-(2、5-ジヒドロービロール-1 - (1) - (1-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-

クロローフェニル) -6-フルオロ-2-{2-[6-(4-メチルーピペリジン-1-イルメチル)ービリジ ン-2-イル] -ビニル} -3H-キナゾリン-4-オ ン:6-ブロモー2-「2-(6-メチルービリジン-2-イル) -ビニル1-3-o-トリル-3H-キナゾ リン-4-オン:6-ブロモ-2-(2-ピリジン-2 イルービニル) -3-o-トリル-3H-キナゾリン -4-オン:6-フルオロー3-(2-フルオローフェ ニル) -2-(2-ピリジン-2-イル-ピニル) -3 メチルー[1.3]ジオキソラン-2-イル)-2-オ キソー2、3ージヒドロー1H-インドールー3ーカル ボン酸(3-フェニルカルバモイル-フェニル)-アミ ド;3-(2-クロローフェニル)-6-メチル-2-(2-ビリジン-2-イルービニル)-3H-キナゾリ ン-4-オン;3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6-ジメチルアミノメチルービリジン-2-イ ル) -ピニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4 -オン:6-フルオロー3-(2-フルオローフェニ -ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロローフェニル) -2- [2-(6-{[(2-ジメ チルアミノーエチル) -メチル-アミノ] -メチル) -ビリジン-2-イル)-ビニル]-6-フルオロ-3H -キナゾリン-4-オン;3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロ-2-[2-(6-ヒドロキシメチ ルービリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン;酢酸6-{2-[3-(2-クロローフ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒド -イルメチルエステル:6-{2-「3-(2-ブロモ ーフェニル) -6-フルオロ-4-オキソー3、4-ジ ヒドローキナゾリンー2-イル] -ビニル} -ビリジン -2-カルボアルデヒド:3-(2-プロモ-フェニ μ) -2 - [2 - (6 - ジェチルアミノメチルーピリジン-2-イル) -ビニル] -6-フルオロ-3H-キナ ゾリン-4-オン;3-(2-プロモ-フェニル)-2 「2-(6-ジェチルアミノメチルーピリジン-2-イル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン: 酢酸 オロー4ーオキソー3,4ージヒドローキナゾリンー2 -イル] ービニル} ービリジンー2ーイルメチルエステ ル: 3 - (2 - クロローフェニル) - 6 - フルオロー2「2-(6-メトキシメチルービリジン-2-イル) ービニル] -3H-キナゾリン-4-オン;ジエチルア ミノー酢酸6-{2-[3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒドローキナ ゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2-イルメ チルエステル;6-フルオロ-3-(2-メチルーピリ

ルー4-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オ ン;3-(2-プロモーフェニル)-6-フルオロ-2 - [2~(6-ヒドロキシメチル-ビリジン-2-イ ル) - ピニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン: およ び、3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2 - [2-(6-ピロリジン-1-イルメチルーピリジン -2-イル)-ビニル1-3H-キナゾリン-4-オ ン:

44

(D) 6-クロロ-3-(2-クロロ-フェニル)-H-キナゾリン-4-オン:1-ベンジル-5-(2- 10 2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチル-ビリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン; 2-{2-[3-(2-クロローフェニル)-4-オキ ソー3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル > ーニコチノニトリル:2-{2-[3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フル オロー4-オキソー3,4-ジヒドローキナゾリン-2 ーイル] -1-ヒドロキシーピニル} ーニコチノニトリ ル:2-{2-[6-クロロ-3-(2-メチルーフェ ニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドローキナゾリン-ル) -2- [2-(6-メチルービリジン-2-イル) 20 2-イル] -1-ヒドロキシービニル] -ニコチノニト リル:3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(3 ージエチルアミノメチルーフェニル) -2-ヒドロキシ -エチル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オ ン;3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ-2 - [2 − (3 − ピロリジン−1 − イルメチル−フェニ ル) -2-ヒドロキシーエチル]-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロロービリジン-3-イル)-2-[2-(3-ジエチルアミノメチル-フェニル)-2-ヒドロキシーエチル]-6-フルオロー3H-キナ ローキナゾリン-2-イル] -ビニル} -ビリジン-2 30 ゾリン-4-オン:2-[2-(3-ジエチルアミノメ チルーフェニル) -2-ヒドロキシーエチル] -6-フ ルオロー3-(2-フルオローフェニル)-3H-キナ ゾリン-4-オン:2-[2-(3-ジエチルアミノメ チルーフェニル) -2-ヒドロキシ-エチル]-3-(2-フルオローフェニル) - 3H-キナゾリン-4-オン;2-{2-[3-(2-クロロービリジン-3-イル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ ーキナゾリン-2-イル]ー1-ヒドロキシービニル} -6-メチルーニコチノニトリル;2-{2-[3-6-(2-[3-(2-ブロモ-フェニル)-6-ブル 40 (2-グロローフェニル)-4-オキソー3,4-ジヒ ドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニ ル) -6-メチルーニコチノニトリル;2-{2-[6] ークロロー3-(2-クロローフェニル)-4-オキソ -3,4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒ ドロキシービニル 1 - 6 - メチルーニコチノニトリル: 2-{2-{3-(2-クロローフェニル)-6-ブル オロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリンー2 -イル] - 1 - ヒドロキシービニル} - 6 - フルオロー ニコチノニトリル:2-{2-[3-(2-クロローフ ジン-3-イル)-2-「2-(2-メチル-チアゾー 50 ェニル)-6-フルオロ-4-オキソー3、4-ジヒド

(24)

ローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニ (2-クロローフェニル)-6-フルオロー4-オキ ソー3. 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル > - 4 - メチルーベンゾニトリル; 2-{2-[3-(2-クロローフェニル)-4-オキ ソー3.4ージヒドローチエノ[3.2-d]ビリミジ ン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}-6-メチ ルーニコチノニトリル;2-{2-[3-(2-メチル -フェニル) -4-オキソー3、4-ジヒドローチエノ 10 [3.2-d] ピリミジン-2-イル]-1-ヒドロキ シービニル 1 - 6 - メチルーニコチノニトリル: 2 -{2-[3-(2-クロロービリジン-3-イル)-4 ーオキソー3, 4ージヒドローチエノ [3.2-d] ピ リミジン-2-イルー-1-ヒドロキシービニルー4 ーメチルーベンゾニトリル;2-{2-[3-(2-ク ロローフェニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドローチ エノ[3.2-d] ビリミジン-2-イル]-1-ヒド ロキシービニル - 4 - フルオローベンゾニトリル:2 - {2 - [3 - (2 - フルオローフェニル) - 4 - オキ 20 ソー3. 4-ジヒドローチエノ[3.2-d] ピリミジ ン-2-イル]-1-ヒドロキシ-ビニル}-4-メチ ルーベンゾニトリル:2-{2-[3-(2-クロロー フェニル)-4-オキソー3、4-ジヒドローチエノ [3, 2-d] ピリミジン-2-イル] -1-ヒドロキ シービニル > - ベンゾニトリル;および、2 - {2-[3-(2-クロロービリジン-3-イル)-4-オキ ソー3. 4-ジヒドローチエノ[3.2-d]ビリミジ ン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル}ーベンゾニ トリル:3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ 30 -2-[2-EFロキシ-2-(2-メチルーチアゾー ルー4-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4-オ ン;3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2 - [2-ヒドロキシ-2-(6-メチル-ビリジン-2 - イル) - ビニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 2 - {2-[3-(2-クロローフェニル)-6-フルオ ロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イル] -1-ヒドロキシービニル} -6-メチル-ニコ チノニトリル:2-{2-[3-(2-クロローフェニ キナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル }-ニコチノニトリル:2-{2-[3-(2-クロローフ ェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒド ローキナゾリンー2 - イル1 - 1 - ヒドロキシービニ ル } -ベンゾニトリル; 2 - {2 - [3 - (2 - クロロ - ピリジン-3-イル)-6-フルオロ-4-オキソー 4 - ジヒドローキナゾリン-2-イル] - 1 - ヒド ロキシービニル 3 - 6 - メチルーニコチノニトリル: 3 -(2-0)(2-0)(2-0) - (2-0)(2-0)(2-0) - (2-0)(2-0) - (2-0)(2-0) - (2-0)(2-0) - (2-0)(2-0) - (2-0)(2-0) - (2-0)(2-0) - (2-0)

45

46 H-キナゾリン-4-オン;2-{2-[6-フルオロ -3-(2-メチルービリジン-3-イル)-4-オキ ソー3. 4-ジヒドローキナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル > ーベンゾニトリル; 2 - {2-「3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フル オロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2 - イル] - 1 - ヒドロキシ-ビニル} -ベンゾニトリ ル;および、3-(2-クロローフェニル)-2-[2 (6-ジェチルアミノメチル)ービリジンー2ーイ ル) -2-ヒドロキシービニル] -6-フルオロー3H ーキナゾリンー4ーオン:3-(2-クロローフェニ ル) -6-フルオロ-2-[2-(2-フルオロ-フェ ニル) -2-ヒドロキシーエチル] -3H-キナゾリン -4-オン: (E) 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロ -2-[(ビリジン-2-イルメチル)-アミノ]-3 H-キナゾリン-4-オン;6-フルオロ-3-(2-メチルーフェニル) -2-「(ビリジン-2-イルメチ ル) -アミノ] -3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-[(2 フルオロフェニルーメチル)ーアミノ] - 3H-キナ ゾリン-4-オン;3-(2-クロローフェニル)-2 「(2-シアノフェニルーメチル)ーアミノ]ー6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-ク ロローフェニル) -2 - [(6-ジエチルアミノメチル ピリジン-2-イルメチル)-アミノ]-6-フルオロ -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロ-フ ェニル) -6-フルオロ-2-「(6-ピロリジン-1 - イルメチル-ビリジン-2-イルメチル)-アミノ] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン; 3 - (2 - クロローフ ・ェニル) -2-「(3-ピロリジン-1-イルメチルー フェニルアミノ) -メチル] -3H-チエノ[3.2d] ビリミジン-4-オン;3-(2-メヂル-フェニ ル) -2-[(3-ピロリジン-1-イルメチル-フェ ニルアミノ) -メチル] - 3 H - チエノ [3.2-d] ビリミジン-4-オン;3-(2-クロローフェニル) -2-[(2-フルオロ-フェニルアミノ)-メチル] - 3 H - チエノ [3, 2 - d] ビリミジン - 4 - オン; 3-(2-クロロービリジン-3-イル)-2-[(3 ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3、4-ジヒドロ-40 -ピロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ) -メ チル] - 3 H - チエノ [3.2 - d] ビリミジン-4-オン:2-{[3-(2-クロロービリジン-3-イ ル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドローチエノ[3.2 -d] ピリミジン-2-イルメチル]-アミノ}-ベン ゾニトリル;3-(2-クロローフェニル)-2-「(3-ピロリジン-1-イルメチルーフェニルアミ ノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4-オン:6-ク ロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)ーメチ ーヒドロキシー2ーピリジン-2-イルービニル)-3 SO ル]-3H-キナゾリン-4-オン:6-クロロ-3-

(2-クロローフェニル) - 2 - [(3-ジエチルアミノメチル-フェニルアミノ)-メチル]-3H-キナゾ リンー4ーオン:6ークロロー3ー(2ークロロービリ ジン-3-イル)-2-「(3-ジェチルアミノメチル -フェニルアミノ) -メチル] - 3 H - キナゾリン- 4 -オン:6-クロロー3-(2-トリフルオロメチルー フェニル)-2-[(3-ジエチルアミノメチルーフェ ニルアミノ) -メチル] - 3 H - キナゾリン-4 - オ ン;2~{3~(2~クロロービリジン-3~イル)~ メチル] -アミノ} -ベンゾニトリル:2-{[3-(2-メチルービリジン-3-イル)-4-オキソー 3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イルメチル]-ア ミノ} ーベンゾニトリル; 2 ー { [6 ーフルオロー3 ー (2-メチル-フェニル)-4-オキソー3.4-ジヒ ドローキナゾリンー2-イルメチル]-アミノ}-ニコ チノニトリル; $2 - \{ [3 - (2 - クロローフェニル) \}$ -4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾリン-2-イ ルメチル] -アミノ $\}$ -ニコチノニトリル; 2 - { [3]- (2-クロローピリジン-3-イル)-6-フルオロ 20 -4-オキソー3.4-ジヒドローキナゾリンー2-イ ルメチル] ーアミノ) ーベンゾニトリル ; 3 ー { [3 ー (2-クロローフェニル) -6-フルオロー4-オキソ 3,4~ジヒドローキナゾリン-2-イルメチル]-アミノ) -ベンゾニトリル:3-(2-クロローフェニ ル) -2 - [(3 - ジェチルアミノメチルーフェニルアミノ)ーメチル1~6-フルオロ-3H-キナゾリン-4ーオン:3~(2-クロローフェニル)-6-フルオ ロ-2-(ビリミジン-1-イルアミノメチル)-3H - キナゾリン- 4 - オン; 3 - (2 - クロロービリジン 30 が炭素であり; R¹、R²、R³、R¹ によびR¹の各々 -3-イル)-6-フルオロ-2-(m-トリルアミノ ーメチル) -3H~キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フルオロ-2-「(6-メチルービリジン-2-イルアミノ)-メチ ル] -3H-キナゾリン-4-オン:3-(2-クロロ ーフェニル) -6-フルオロ-2-(ビリジン-2-イ ルアミノメチル) -3H-キナゾリン-4-オン;3-(2-クロロービリジン-3-イル) -6-フルオロー 2-[(3-ビロリジン-1-イルメチルーフェニルア フルオロー3-(2-メチル-ビリジン-3-イル)-2-「(3-ビロリジン-1-イルメチルーフェニルア ミノ) - メチル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン: 3 -(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-2-[(2 -フルオローベンジルアミノ) -メチル1 - 3H-キナ ゾリン-4-オン:N-(3-{[3-(2-クロロー フェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒ ドローキナゾリン~2~イルメチル]-アミノ}-フェ ニル)ーアセトアミド:3-(2-クロローフェニル)

−6−フルオロ−2−「(3−ピロリジン−1−イルメ 50

チルーフェニルアミノ)ーメチル1-3H-キナゾリン -4-オン:2-(「3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー4-オキソー3、4-ジヒドローキナゾ リン-2-イルメチル [-アミノ] ニコチノニトリル: 3~(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フルオ ロー2-[(2-フルオローフェニルアミノ)-メチ ル] -3H-キナゾリン-4-オン; 3-(2-クロロ ーフェニル) -6 - フルオロー2 - 「(2 - フルオロー フェニルアミノ)ーメチル]-3H-キナゾリン-4-4-オキソー3,4-ジヒドローキナゾリンー2-イル 10 オン;および、3-(2-クロローフェニル)-6-フ ルオロ-2-[(6-メチルーピリジン-2-イルアミ ノ) ーメチル! -3H-キナゾリン-4-オン:ならび ir.

48

(F) 式:

「式中、V. X. YおよびZは、全て炭素であるか、ま・ たは、それらのうちの1つが窒素であり、かつ、その他 が、独立に、水素、ハロゲン、(C,-C,)アルキル、 トリフルオロメチル、シアノ、(C₁-C₈)アルコキ (C, −C₁) アルキルチオおよびC(=0) −0− (C,-C₄) アルキルから遊択されるが、ただし、 (a) V、XおよびZが炭素である時、R'は、R'と問 一であることはできず; (b) R'およびR'の少なくと も1つは、水素以外である必要があり;(c)V、X、 YまたはZが窒素である時、それぞれ、R1、R1、R1、R1 またはR'は、存在せず;環Aが、縮合ヘテロ芳香族環 ミノ)ーメチル]-3円-キナゾリン-4ーオン;6- 40 であり、該ヘテロ芳香族環が5員環ヘテロ芳香族環また は6員環へテロ芳香族環であり、その6員環へテロ芳香 族環は、二環系の両環に共通な炭素原子と合わさって、 式:

[{£14]

を有し、その5 員環ヘテロ芳香族環は、二環系の両環に 共通な炭素原子と合わさって、式: 【化151

を有し、前記環の位置 "A" 、 "B" 、 "D" および "E" は、独立に、炭素または窒素から選択されてもよ く;前記環の位置"F"、"G" および"J"は、独立 に、炭素、窒素、酸素または硫黄から選択されてもよい が、ただし、(a) "F"、"G" または "J" の2つ より多くがヘテロ原子である場合、前記5員環ヘテロ芳 香族環は、(1,2,3)-トリアゾール、(1,2, 3) チアジアゾール、(1, 2, 5) チアジアゾールお よび(1,2,5)オキサジアゾールからなる群より選 択され; (b) "F"、"G" または "J" のうちの2 つがヘテロ原子である場合、そのヘテロ原子1つのみ が、酸素または硫黄であってもよく;前記縮合ヘテロ芳 香族環は、水素; $(C_1 - C_6)$ アルキル; ハロゲン; ト リフルオロメチル: アミノー (CH,) .-: (C,- C_{*}) $r \mu + \mu r = J - (CH_{*})_{*} - ; \tilde{\nu}(C_{*} - C_{*})$ アルキル-アミノ- (CH₂) -: (C₁-C₆) アルコ キシ:ヒドロキシ(C,-C,)アルキル:(C,-C,) アルキル-O-(C1-C6)アルキル-;-CN;(C ,-C,) アルキル-CO-O-(C,-C,) アルキル -: (C,-C,) アルキル-O-CO-O-(C,-C,) アルキル; (C,-C,) アルキル-CO-O-; ヒドロキシ: -NO,; R**-C (=O) -; R**-O -C (=O) -; ジ (C, -C,) アルキル-N-C (= O) -; (C, -C,) シクロアルキルおよびR11-NH -C(=0)-:ならびに、ハロ、(C,-C*)アルキ ル、-CNまたは-CF,で任意に置換されたフェニル より選択される置換基と追加の結合を形成することので きる炭素または窒素のいずれか上を、任意に、独立に、 置換されていてもよく: R*は、式Ph1で表されるフェ ニルまたは5員環へテロ環もしくは6員環へテロ環であ り、その6員環へテロ環は、式: [[1] 6]

[式中、"N"は、窒素である。]を有し、前記環の位 置 "K" 、 "L" および "M" は、独立に、炭素または たは "M" の1つのみが窒素であってもよく:その5員 環ヘテロ環は、式:

【化17】

を有し、前記環の位置"P"、"Q"および"T"は、 10 独立に、炭素、窒素、酸素または硫黄より選択されても よく、ただし、 "P" 、 "Q" または "T" の1つのみ が酸素または硫黄であってもよく、 "P"·、 "Q" また は "T" の少なくとも1つは、ヘテロ原子である必要が あり;前記Ph¹は、式:

[4:18]

「式中、各R13は、独立に、水素または(C,-C,)ア ルキルである。] で表される基であり; R°、R1°およ びR11の各々は、水素; 1個~3個のハロゲン原子で任 意に置換された (C_1-C_4) アルキル; ハロ; CF_3 ; 1個~3個のハロゲン原子で任意に置換された(C,-C₆) アルコキシ; (C₁-C₆) アルキルチオ; R¹⁶O - (CH₂),-; (C₁-C₆) アルキル-NH-(CH 30 ,),-;ジ(C,-C,)アルキル-N-(CH,),-; (C,-C,) シクロアルキル-NH-(CH,),-; H ,N-(C=O)-(CH,),-;(C,-C,)アルキ ルーHN-(C=O)-(CH2)。-;ジ(C1-C1) アルキル-N-(C=O)-(CH,)。-; (C,-C,)シクロアルキル-NH-(C=O)-(CH,), -; R**O-(C=O) - (CH,),-; (C,-C4) アルキル- (O=C) -O- (C,-C,) アルキル-; (C1-C6) アルキル-O-(O=C) -O-(C1-C₆) -アルキル-; (C₁-C₁) アルキル-(O= 40 C) -O-; (C,-C,) アルキル- (O=C) -NH - (CH₂)₂-: H (O=C) -NH- (CH₂)₂-: $(C, -C_{\epsilon}) r \nu + \nu - (O = C) - N [(C, -C_{\epsilon})]$ アルキル] (CH₂),-; H (O=C)-N-[(C, -C.) アルキル] (CH.) .-; ヒドロキシ; H-C (=O) - (CH₂),-; (C,-C,) アルキル-C $(=0) - : (C, -C_c) 7 \nu + \nu - 0 - C (=0)$ -; R15-(CH,),-O-C(=0)-; アミノ-(CH,) .-; ヒドロキシー(C,-C,) アルキルー; (C,-C,) アルキル-O-(C,-C,) アルキル-; 窒素から選択されてもよく、ただし、"K"、"L"ま 50 および、シアノから選択され;R⁷、R⁷²およびR¹¹の

各々は、独立に、水素; 1個~3個のハロゲン原子で任 意に置換された($C_1 - C_2$) アルキル: ハロゲン: CF: 1個~3個のハロゲン原子で任意に器棒された(C。 -C₆) アルコキシ; (C₁-C₆) アルキルチオ; R¹⁶ O-(CH₂),-; (C,-C₆) アルキル-NH-(C H_2),-; $\mathcal{O}(C_1-C_6)$ $P \mathcal{N} + \mathcal{N} - (CH_2)$ 。-; (C,-C,) シクロアルキル-NH~(CH,)。 -; $H_2N - (C = O) - (CH_2)_{0} -$; $(C_1 - C_6)$ アルキル-HN-(C=O)-(CH,)。-;ジ(C, -C,) アルキル-N-(C=O)-(CHz),-; $(C_1-C_2) > 0$ H,),-; R1*O-(C=O)-(CH,),-; (C, -C₅) アルキル-(O=C)-O-(C,-C₅) アル キルー; (C,-C,) アルキル-O-(O=C)-O-(C,-C,) - アルキル-; (C,-C,) アルキル-(O=C) -O-; (C1-C6) アルキル- (O=C) -NH- (CH,),-: H (O=C) -NH- (C H_{2}), -; $(C_{1}-C_{4})$ $7\nu+\nu-(O=C)-N$ [(C,-C,) アルキル](CH,),; H(O=C)-N-[(C1-C0) アルキル] (CH1) -; ヒドロキ 20 シ; H-C (=O) - (CH2) ,-: (C1-C6) アル キル-C(=O)-;(C,-C,)アルキル-O-C (=O) -; R15- (CH,),-O-C (=O) -; 7 ミノー (CH₂)。-;ヒドロキシー (C,-C₆) アルキ ルー; (C1-C6) アルキル-O-(C1-C6) アルキ ルー; - CHO; および、シアノから選択され; 各R14 は、独立に、水素またはハロゲンであり;各R16は、独 立に、水素、 (C, - C,) アルキル、 (C, - C,) アル キルー (C=O) -、 (C1-C1) アルキル-O- (C またはジ(C, -C) アルキル-N-(C=O) -であ り;各々は、水素、シアノ、(C,-C。)アルキル、ハ ロゲン、トリフルオロメチル、-CHOまたは(C,- C_o) アルコキシであり; nは、0~3の整数であり; pは、0~3の整数であり;点線で表した結合は、任意 の二重結合であるが; ただし、R11が水素である時、R 13 およびR14の1つは、水素以外である。] で表される アトロブ異性体:であると定義される方法に係る。

【0006】上記方法の具体的な実施態様において、前 記ドーパミンアゴニスト療法は、L-ドーパの投与、ま 40 たは、例えば、カルビドーバまたはベンゼルアジドのよ うな抹消ドーバデカルボキシラーゼの阻害剤と組み合わ せたし、一ドーパの投与を含む処置である。

【0007】上記方法のもう1つの具体的な実施総様に おいて、前記化合物は、群(A)の化合物またはその薬 学的に許容可能な塩である。

[0008]上記方法のもう1つの具体的な実施態様に おいて、前記化合物は、群(B)の化合物またはその薬 学的に許容可能な塩である。

におけるドーバミンアゴニストに付随するジスケネジー を処置する方法であって、前記哺乳動物に、AMPAレ セプター拮抗有効量の群(A)、(B)、(C)、 (D)、(E) もしくは(F) の化合物、または、前記 化合物の薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、 群(A)、(B)、(C)、(D)、(E) および (F)が上記定義した通りである方法に係る。 [0010] 本発明は、また、哺乳動物、例えば、ヒト のドーパミンアゴニスト療法療に付随するジスケネジー 10 を処置する方法であって、前記哺乳動物に、PCT国際出 願公報No. WO 97/19066公記載されているAMPAレセ プター: Neurosearch (Denmark) によって開発され、市販 されている化合物 "NS-1201" または "NS-4 09"; Eli Lilly (United States)の化合物 "LY-311446 (2-72)-3-(2-(3-(1H-テトラゾール-5-イル) フェノキシ) フェニル) ブロ ビオン酸). "LY-300164(7-アセチル-5 - (4-アミノフェニル) - 8 (R) -メチル-8.9 -ジヒドロ-7H-1, 3, -ジオキソロ(4, 5h) (2, 3) ベンゾジアゼピン)、 "LY-29360 6"、"LY-293558"もしくは"GYKI-5 3655" または20th CINP (Melboume), 1996, Abs S-40-1に記載されている全てのAMPAアンタゴニス ト; Novo Nordisk(Denmark)の化合物 "NNC-07-0775"もしくはPCT国際出願公報No. WO 96/15100公 記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; Sympho ny Pharmaceuticals(United States)の化合物 "S Y M -2206" (4-(アミノフェニル)-1-メチル-6, 7- (メチレンジオキシ) -N-ブチル-1, 2--O) - 、(C₁-C₂) アルキル-NH-(C=O) - 30 ジヒドロフタラジン-2-カルボキサミド) もしくは30 urnal of Medicianal Chemistry, 1996, 39, 343亿記載 されている全てのAMPAアンタゴニスト; Servier(Fr ance)の化合物 "S-17625" (6, 7-ジクロロ -2-(1H)-オキソキノン-3-リン酸もしくはJo urnal of Medicinal Chemistry, 1996, 39, 197に記載 されている全てのAMPAアンタゴニスト;2-カルボ キシー1-メチル-7-トリフルオロメチルイミダゾ (1, 2-a) キノキサリン-4(5H) -オンもしく はPCT国際公報Nos. WO 95/21842、WO 96/08492およびWO 96/08493に記載されている全てのAMPAアンタゴニス ト;6-(4-ビリジニル)-1H-1,2,3-トリ アゾロ(4.5-a)ピリミジン-4-(5H)-オン もしくはJournal of Medicinal Chemistry 1995, 38, 5 87に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; PC T国際公報Nos. WO 94/26747、WO 95/19346、WO 95/1259 4, WO 95/02601, WO 95/26342, WO 95/26349, WO 95/26 350. W095/26351. W0 95/26352::W0:96/31511およびW0 95/02602に記載されている全てのAMPAアンタゴニス ト;2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-(2-チ 【0009】本発明は、また、哺乳動物、例えば、ヒト 50 エニル) イソオキサゾール-4-イル) プロビオン酸も

しくはPCT国際公報No. WO 95/12587に記載されている全 てのAMPAアンタゴニスト; Symphony Pharmaceutica 1(United States)の化合物 "SYM-2250"; Serv ier(FRance)の化合物 "S-18986" もしくは13th Int. Symp. Med. Chem. (Paris), 1994, Abs P29に記載 されている全てのAMPAアンタゴニスト; Warner-Lam bert(United States)の化合物 "NNC-07-920 2もしくは208th ACS (Washington.DC), 1994,Abs MEDI 170亿記載されている全てのAMPAアンタゴニスト; 化合物 "IDRA-21" (7-クロロ-3-メチルー 10 4-ジヒドロ-2H-1, 2, 4-ベンゾチアジア ジン-5.5-ジオキシド)もしくはSoc. Neurosci. A bs (Washington, DC), 1993, Abs 124.7および124.8に 記載されている全てのAMPAアンタゴニスト;Warner -Lambert(United States)の化合物 "NS-409" も しくはJ. Med. Chem. 1995, 38,3720又はPCT国際公報Nos. WO 96/08494およびWO 96/08495に記載されている全 てのAMPAアンタゴニスト; Neurosearch(Denmark)の 化合物 "NS-393"; Symphony Pharmaceuticals(U mited States)の化合物 "SYM-2101"、 "SY M-2007" および "SYM-2057"; Cortex P harmaceutical (United States)の化合物AMPAAle x" (1-(1, 3-ベンゾジオキソロ-5-イルカル ボニル) ビベリジン) もしくはScrip. 1995, 2088/9, 1 4およびScrip. 1996, 2187, 21もしくはPCT国際公報No. WD 96/38414に記載されている全てのAMPAアンタゴ ニスト; 化合物 "LY-293558" "LY-215 490" およびデカヒドロ-6-(2-(1H-テトラ ゾールー5-イルエチル)-3-イソキノリンカルボン em. 1993. 36. 2046に記載されている全てのAMPA アンタゴニスト; 化合物 "YM-90K" (1. 4-ジ ヒドロ-6-(1H-イミダゾール-1-イル)-7-ニトロー2.3-キノキサリンジオン・1 HC1(CAS r eqistry no. 154164-30-4またはScrip, 1994, 1972,14 もしくはPCT国際公報No. WO 96/10023に記載されている 全てのAMPAアンタゴニスト: 化合物 "アロラセタ ム" (N-(2-(3-ホルミル-2,5-ジメチル-1日-ピロールー1ーイル)エチル)ーアセトアミドバ AS registry no.119610-26-3) もしくはヨーロッパ特許 40 287988に記載されている全てのAMPAアンタゴニス ト; Warner-Lambertの化合物"NS-257"; Novo N ordisk(Denmark)の化合物 "NNC-07-9202" もしくはヨーロッパ特許283959およびScience, 1988, 2 41、701に記載されている全てのAMPAアンタゴニス ト;および、Roche(Switzerland)の "アニラセタム" も しくは1-(4-メトキシベンジル)-2-ピロリジノ ン(CAS registry no. 72432-10-1)またはヨーロッパ特 許5143に記載されている全てのAMPAアンタゴニスト

拮抗有効量を投与することを含む方法に係る。

【0011】本明細書で使用する"処置する"という用 語は、特に断らない限り、このような用語が適用される 疾患または状態あるいはこのような疾患または状態の1 つ以上の症状の進行を逆転、軽減または抑制するか、ま たは、それらを防止することを意味する。本明細書で使 用する"処置"という用語は、"処置する"として上記 定義したような処置を行うことをいう。

【0012】本明細書で使用する"ジスケネジー"とい う用語は、特に断らない限り、いずれかの異常または制 御不能な運動を意味し、例えば、舞踏病、震え、バリス ムス、ジストニア、アテトーシス、ミオクローヌスおよ びチックが挙げられるが、これらに限定されるものでは ない 【0013】本明細書で使用する "ドーパミンアゴニス

ト療法"という用語または語句は、特に断らない限り、 ドーパミンレセプター刺激を増大する療法、例えば、ド ーパミンレセプターを直接刺激する療法(例えば、ブロ モクリプチン) およびドーパミンのレベルを増大する潜 20 法(例えば、L-ドーパまたはドーパミン代謝を阻害す る薬剤)が挙げられるが、これらに限定されるものでは ない。ドーパミンアゴニスト療法としては、例えば、1 種以上の以下の薬剤: L-ドーパ; L-ドーパデカルボ キシラーゼ阻害剤、例えば、カルビドーパまたはベンゼ ルアジド、プロモクリプチン、ジヒドロエルゴクリプチ ン、エチスレルジン、AF-14、アラブチド、ベルゴ リド、ピリベジル、ドーパミンD1レセプターアゴニス ト、例えば、A-68939、A-77636、ジヒド レキシンおよびSKF-38393; ドーパミンD2レ 酸(CAS registry no. 154652-83-2)もしくは 3、Med. Ch 30 セプターアゴニスト、例えば、カルベルゴリン、リスラ 4F, N-0434, ナカサゴリド, PD-11844 0. プラミベキソール キンピロールおよびロビニロー ル:ドーパミン/B-アドレナリン作働性レセプターア ゴニスト、例えば、DPDMSおよびドーペキサミン: ドーパミング5-HT取り込み阻害剤グ5-HT-1A アゴニスト、例えば、ロキシンドール:ドーバミン/オ ピエイトレセプターアゴニスト、例えば、NIH-10 494: α2-アドレナリン作働性アンタゴニスト/ド ーパミンアゴニスト、例えば、テルグライド: α2-ア ドレナリン作働性アンタゴニスト/ドーパミンD2アゴ ニスト、例えば、エルゴリン類およびタリベキソール: ドーバミン取り込み阻害剤、例えば、GBR-1290 9. GBR-13069, GYK1-52895および NS-2141:モノアミンオキシダーゼ-B開雲剤 例えば、セレギリン、N-(2-ブチル)-N-メチル プロパルギルアミン、 N-メチル-N-(2-ペンチ ル) プロパルギルアミン、AGN-1133、エルゴッ ト誘導体、ラザベマイド、LU-53439、MD-2 80040およびモフェギリン:および、COMT阻害 からなる群より選択される化合物のAMPAレセプター 50 剤、例えば、CGP-28014、エンタカボンおよび

トルカポンが挙げられるが、これらに限定されるもので はない。本発明でいうドーバミンアゴニスト療法は、中 枢神経系の疾患、例えば、パーキンソン病の処置で使用 されるが、これに限定されるものではない。

【0014】本明細書で使用する"ドーパミンアゴニス ト療法付随のジスキネジー"という用語または語句は、 特に断らない限り、ドーパミンアゴニスト療法の過程で 付随するか従うか、または、ドーパミンアゴニスト療法 によって生ずるか、関連して生ずるか、または、悪化す る全てのジスキネジーを意味し、ジスキネジーおよびド 10 ーバミンアゴニスト療法は、上記定義した通りである。 [0015]上記した群(A)および(B)の化合物に おいて、各化合物の最初に出てくる"(S)"と言う表 示は、アトロブ異性体としての各化合物の配置を言う。 群(F)の化合物も、また、アトロプ駆性体であり、群 (C)、(D) および(E) の化合物は、アトロプ異性 体を包含する。アトロブ異性体とは、分子内の単結合の 周りの回転が分子のその他の部分との立体的相互作用の米

上記模造式において、太線は、2-クロロフェニル基の 太線原子がキナゾリン環の平面の上側に存在するように 30 立体的に拘束されていることを示す。この立体的拘束 は、キナゾリン環の3位の窒素を2-クロローフェニル 基に結合する単結合の周りの自由回転を妨げる回転エネ ルギー障壁による。上記 (S) 配置は、また、群 (F) の式(I) において例示される。群(A)、(B) およ び(F)のその他の化合物は、上記例示した構造標識 "(S) 配置" と類似の (S) 配置を有する全てアトロ ブ異性体である。群(C).(D) および(E) の化合 物は、また、上記例示した (S) および (R) 配置に対 応する(S) および(R) 配置を有するアトロブ異性体 40 として存在することができ、アトロプ異性体として単離 することができる。

【0017】上記アトロプ異性体に加えて、群(A)、 (B)、(C)、(D)、(E) および(F) の化合物 は、キラル中心を有し、したがって、異なるエナンチオ マーおよびジアステレオ異性体形として存在することが できる。本発明は、群(A)、(B)、(C)、 (D)、(E)および(F)の化合物の全ての光学異性 体および全ての立体異性体ならびにそれらの混合物に係

* 結果として妨害されるかまたは著しく遅くなり、単結合 の両端の置換基が非対称である時に生ずる配座異性体で ある。アトロプ異性体の詳細な解説は、Jerry March, A dvannced Organic Chemistry, 101-102(4th ed. 1992) および0ki, Tor. Stereochem., 14, 1-81(1983)に見る ととができる。群(A)、(B) および(F) のうちの 各化合物は、アトロブ異性体と同一の(S)配置を有す る。との配置は、米国仮特許出順Nos. 60/038905(19 97年2月28日に出願) および60/038540(1997年 2月28日に出願) に記載されており、この両者を上記 のように参照する。 との配置は、 (S) -3~(2-ク ロローフェニル) -2 - 「2 - (5 - ジエチルアミノメ チルー2-フルオローフェニル]-6-フルオロー3H - キナゾリン- 4 - オンである群(A) に列挙された最 初の化合物に関して例示することができる。以下に、両 アトロプ異性体の配置を例示する。

56

[0016] [(t19]

た処置の全ての方法に係る。

【0018】本発明の方法は、また、群(A)、 (B)、(C)、(D)、(E) および(F) の化合物 の薬学的に許容可能な酸付加塩類の使用に係る。本発明 の前述の塩基化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩類を 製造するために使用される酸類は、非毒性の酸付加塩 類、すなわち、薬理学的に許容可能なアニオン類を含有 する塩類、例えば、塩酸塩、臭素酸塩、ヨウ素酸塩、硝 酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸リン酸塩、酢 酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸クエン酸塩、酒石酸塩、 酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸 塩、グルコン酸塩、サッカレート、ベンゾエート、メタ ンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホ ネート、p-トルエンスルホネート、およびバーモエー ト [すなわち、 1、 1' - メチレン- ピス- (2 - ヒド ロキシ-3-ナフトエート)] 塩を形成するものであ

【0019】本発明は、また、群(A)、(B)、 (C)、(D)、(E) および(F) の化合物の塩基付 加塩類に係る。性質が酸性の群(A)、(B)、 (C)、(D)、(E) および(F) の化合物の薬学的 り、それぞれ、それらを含有または使用する上記定義し 50 に許容可能な塩基塩類を製造するために使用することの

できる塩基類は、このような化合物と非毒性の塩基塩類 を形成するものである。このような非毒性塩基塩類とし ては、このような薬理学的に許容可能なカチオン類、例 えば、アルカリ金属カチオン類(例えば、カリウムおよ びナトリウム) およびアルカリ土類金属カチオン類(例 えば、カルシウムおよびマグネシウム)、アンモニウム または水溶性アミン付加塩類、例えば、N-メチルグル カミン (メグルミン)、および、薬学的に許容可能な有 機アミン類の低級アルカノールアンモニウムおよびその 他の塩基塩類から誘導されるものが挙げられるが、これ 10 らに限定されるものではない。

[0020]群(A)、(B)、(C)、(D)、

(E) および (F) の化合物は、容易に製造される。群 (A) の化合物は、上記した米国仮特許出願No. 60/038 905(1997年2月28日出願)に記載された1種以 上の方法に従い、アトロブ異性体として製造および分離 することができる。群(B)の化合物は、上記した米国 仮特許出願No. 60/038540(1997年2月28日出 願) に記載された1種以上の方法に従い、アトロブ異性 化合物は、上記したPCT国際出願No. PCT/IB97/00134

(1997年2月17日出願) に記載された1種以上の 方法に従い製造することができる。群 (D) の化合物 は、上記した米国仮特許出願No. 60/049083 (1997 年6月9日に出頭) に記載された1種以上の方法に従い 製造することができる。群(E)の化合物は、上記した 米国仮特許出願No. 60/049082 (1997年6月9日に 出願)、および、上記した発明者としてBertrabnd L. C henard, Williard M. Welch and Anthony R. Reinhold -4-oneAMPA Antaconists "と題する米国仮特許出願に記 戯された1種以上の方法に従い製造することができる。 群(F)の化合物は、上記した発明者としてBertrand L. Chenard and Willard M. Welch連名で1997年8 月27日に出願されたの "Novel Atropisomers Of 2.3-Disubstituted-(5,6)-Heteroarvlfused-Pyrimidin-4-on es"と顕する米国仮特許出願に記載された1種以上の方 法に従い製造することができる。

[0021]上記群(A)、(B)、(C)、(D)、 (E)および(F)の化合物は、性質が塩基性であり、 種々の無機および有機酸類と広範に異なる種々の塩類を 形成することができる。このような塩類は、動物に投与 するために薬学的に許容可能である必要があるが、薬学 的に許容不能な塩としての反応混合物より、群(A). (B)、(C)、(D)、(E) または(F) の化合物

を最初に単離し、ついで、アルカリ試薬での処理によっ て、後者を簡単に遊離塩基化合物に変換し、続いて、遊 離の塩基を薬学的に許容可能な酸付加塩に変換すること が望ましいことが多い。本発明の方法の塩基化合物の酸 付加塩類は、塩基化合物を水性溶剤媒体中または適当な 50 みの阻害による。AMPAレセプター活性化誘発*'Ca

58 有機溶剤、例えば、メタノールまたはエタノール中で実 質的に当量の選択された無機または有機酸で処理するこ とによって容易に製造される。溶剤を注意深く蒸発させ ると、所望される固体塩が得られる。

[0022]群(A)、(B)、(C)、(D)、

(E) および (F) の塩基化合物の薬学的に許容可能な 酸付加塩類を製造するために使用される酸類は、非毒性 の酸付加塩類を形成するもの、すなわち、薬理学的に許 容可能なアニオン類を含有する塩類、例えば、塩酸塩、 塩化臭素塩、ヨウ化水素塩、硝酸塩、硫酸塩もしくは硫 酸水素塩、リン酸塩もしくは酸リン酸塩、酢酸塩、乳酸 塩、クエン酸塩もしくは酸クエン酸塩、酒石酸もしくは 酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸 塩、グルコネート、サッカレート、ベンゾエート、メタ ンスルホネートおよびパーモエート [すなわち、1, 1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフト エート)]塩類である。

【0023】性質が酸性である群(A)、(B)、

(C)、(D)、(E) および(F) の化合物は、種々 体として製造および分離することができる。群(C)の 20 の薬理学的に許容可能なカチオン類と塩基塩類を形成す ることができる。このような塩類の例としては、アルカ リ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特に、ナトリウム およびカリウム塩類が挙げられる。これら塩類は、全 て、慣用的な技術によって製造される。本発明の薬学的 に許容可能な塩基塩類を製造するために試薬として使用 される化学的な塩基類は、本明細書で記載した群 (A)、(B)、(C)、(D)、(E) および(F) の酸性化合物と非毒性塩基塩類を形成するものである。 これら非毒性塩基塩類としては、ナトリウム、カリウ 連名で1997年7月21日に出願された "Quinazolin 30 ム、カルシウムおよびマグネシウム等の薬理学的に許容 可能なカチオン類より誘導されるものが挙げられる。と れら塩類は、対応する酸性化合物を所望される薬理学的 に許容可能なカチオン類を含有する水溶液で処理し、つ いで、得られる溶液を、好ましくは、減圧下で蒸発乾固 することによって容易に製造することができる。これと は別に、これらは、また、酸性化合物と所望されるアル カリ金属アルコキシドとの低級アルカノール溶液を混合 し、ついで、前と同様に、得られる溶液を蒸発乾固する ことによっても製造することができる。いずれの場合に 40 も、所望される最終生成物の収率の最大生成物を得るべ く、反応を確実に完了させるために、化学量論量の試薬 を、好ましくは、使用する。

【0024】AMPAレセプター拮抗作用についての群 (A)、(B)、(C)、(D)、(E)および(F) の化合物のインビトロおよびインビボ活性は、当業者な らば利用可能な方法によって測定することができる。群 (A)、(B)、(C)、(D)、(E) および(F) の化合物の活性を測定するための1つの方法は、ニュー ロンへのAMPAレセプター活性化誘発**Ca**取り込 **のニューロンへの取り込みの阻害を測定するための具体的な方法は、以下に、記載する。

【0025】ニューロン1次培養

ラット小脳顆粒ニューロンの培養を、Parks、T. N., Ar tman, L. D., Alasti, N and Nemeth, E. F. K. & 9 Modul ation Of N-Methyl-D-Aspartate Receptor-Mediated In crease in Cytosolic Calcium in Cultured Rat Cerebe llar GranuleCells, Brain Res. 552, 13-22(1991)亿記 載されているようにして製造する。この方法に従い、小 脳は、8日齢のCDラットから取り出され、1 mm片に細 10 断され、カルシウム-マグネシウムを含まない0.1% トリプシン含有チロード溶液中、37℃で15分間イン キュベートする。ついで、微細穴のバスツールピペット を使用し、組織をすり潰す。細胞懸濁液を穴当たり10 *細胞でポリーD-リシン被類96穴組織培養板上に置 く。培地は、Earleの塩、10%熱不活性化された胎児 ウシ血清、2mMのL-グルタミン、21mMのグルコ ース、ペニシリン-ストレプトマイシン(1 ml当たり1 00単位) および25mMのKC1を含む最小必須培地 (Minimal Essential Mediumu) (MEM) からなる。2 4時間後、培地は、10μMのシトシンアラビノースを 含有する新たな境地と層換し、細胞分裂を抑制する。培 養液は、6~8日後に使用する。

【0026】AMPAレセプター活性化-誘発**Ca** 取り込み

AMPAレセプター活性化-誘発"Ca"取り込みに及

ぼす薬剤の効果は、上記したようにして製造されるラッ トの小脳顆粒細胞培養液中で調べることができる。96 穴板内の培養液を血清を含まない培地中でほぼ3時間予 めインキュベートし、ついで、Mg2+を含まず、0.5 mMのDTT. 10 nMのグリシンおよび準剤を2×最 終濃度で含有する平衡塩溶液 (mMで:pH7.4にお ける120NaC1:5KC1:0.33NaH,P O.: 1. 8CaCl,: 22. 0 グルコースおよび1 0. 0HEPES) 中で10分間予めインキュベートす る。反応は、100μMのAMPAレセプターアゴニス トカイニン酸および** Ca** (最終特異活性250Ci/m mol)を含有する等容積の平衡塩溶液を迅速に添加する ことによって開始する。25℃で10分後、反応は、** Ca2+含有溶液を吸引することによって停止し、細胞5 Xを添加カルシウムを含有せず0.5mMのEDTAを 含有する氷冷平衡塩溶液中で洗浄する。

60

[0027]ついで、細胞を0、1%トライトン-X1 00中で一晩インキュペーションすることによって溶解 し、ついで、溶解物中の敷料溶性を測定する。上配した 20 群(A)、(B)、(C)、(D)、(E)および

(F)の全ての化合物は、0.5μM以下の濃度で、5 0%以上もAMPAレセプター活性化誘発¹¹Ca²¹取り込みを阻害した。

[0028] [表1]

| | <u>₹₹</u> . | L: AR | ドハ伯世典歌を政用り | SICS.T-2 |
|---|-------------|-------|------------|-------------|
| : | 合 | 物 | | I C soデータ(n |

| | またはナノモル濃度) |
|--------------------------------------|------------|
| (S) -3-(2-クロローフェニル) -2-[2 | 35 |
| - (6-ジエチルアミノメチルーピリジン-2-イ | |
| ル)-ビニル]-6-フルオロ-3H-キナゾリン | |
| -4-オン . | |
| (S)-6-7ルオロー3~(2-メチルーピリジ | 22 |
| ンー3ーイル)-2-[2-(2-メチル-チアゾ | |
| ールー4ーイル) ーピニル] -3 H-キナゾリン- | |
| 4ーオン | |
| 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2 | 110 |
| - (2-ピリジン-2-イルービニル)-3H-キ | |
| ナゾリンー4ーオン | |
| 3-(2-プロモーフェニル)-2-(2-ビリジ | 120 |
| ン-2-イルービニル)-3H-キナゾリン-4- | |
| オン | * |
| 6-クロロ-2-(2-ピリジン-2-イルービニ | 115 |
| ル)- 3 - o - トリルー 3 H - キナゾリン - 4 - オ | |
| > | |
| 3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6- | 173 |
| メチルーピリジンー2ーイル) ーピニル] - 3 H‐ | |
| | |

ICyoデータ (nM

表1(続き)

またはナノモル濃度) ・6-クロロー2-「2-(6-メチルービリジン 313 -2-イル) -ビニル] -3-o-トリル-3H ーキナゾリン・4ーオン 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2 140 - (2-ビリジン-2-イル-エチル)-3H-キナゾリンー4ーオン 6-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-100 フルオロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾ リンー2ーイル1ービニルトーピリジン-2ーカル ボアルデヒド 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2 90 - [2-(6-メチルアミノメチルーピリジン-2 ーイル) ービニル1 - 3H-キナゾリン-4-オン N-(6-(2-[3-(2-クロローフェニル) -6-フルオロ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロ· キナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン-2 - イルメチル) - N - メチル - アセトアミド 3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(4-75 ジエチルアミノメチルーピリジン-2-イル)ービ ニル] -6-フルオロ-311-キナゾリン-4-オン 6-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6-200 フルオロー4ーオキソー3,4ージヒドローキナゾ リンー 2 - イル1 ービニル1 ービリジンー 2 - カル ポニトリル

表1(鏡き)

| 化 合 物 | ICsoデータ(nM またはナノモル濃度) |
|---|--------------------------|
| 3-(2-フルオローフェニル)-2-(2-ビリ | 160 |
| ジン-2-イルービニル) -3H-キナブリン-4 | |
| ーオン | |
| 3-(2-プロモーフェニル)-6-フルオロー2 | 120 |
| - (2-ピリジン-2-イルーピニル) - 3 H- | |
| キナゾリンー4ーオン | |
| 3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6- | 74 |
| ジエチルアミノメチルーピリジン-2-イル)ービ | |
| ニル] -3H-キナブリン-4-オン | |
| 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2 | 57 |
| - [2-(6-フルオロメチルーピリジン-2-イ ル)-ビニル]-3H-キナゾリン-4-オン | |
| 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2 | 58 |
| - (2- [6- (イソプロビルブミノーメチル) - | 70 |
| ピリジン-2-イル1ービニル1-3H-キナゾリ | |
| ンー4ーオン | |
| 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2 | 86 |
| - 12- [6- (2-メチルーピペリジン-1-イ | |
| ルメチル)-ピリジン-2-イル]-ピニル}-3 | |
| H-キナゾリン-4-オン | |
| 3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6- | 84 |
| エチルアミノメチルービリジンー2ーイル) ービニ | |
| ル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン | |
| 1 | |

| | | | 表1(続き) | |
|---|---|---|--------|-------------|
| 化 | 슈 | 物 | | ICsoデータ (n) |
| | | | | またはナノモル議员 |

| | またはイン | Cル張及) |
|---------------------------------|-------|---------------|
| 3 - (2-クロコーフェニル) -2-[2-(6 | 80 | |
| ーエトキシメチルーピリジンー2-イル)-ビニ | | |
| ル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン | | |
| 6ープロモー2-(2-ビリジン~2~イルービ | 110 | |
| ニル)-3-o-トリル-3H-キナゾリン-4 | | |
| ーオン | | |
| 6-フルオロ-3-(2-フルオロ-フェニル) | 180 | |
| - 2 (2 - ピリジン - 2 - イル ピニル) - 3 | | |
| H-キナゾリン-4-オン | | |
| 3- (2-クロローフェニル) -2- [2-(6 | 160 | |
| - ジメチルアミノメチルーピリジン-2-イル) | | |
| - ビニル] - 6 - フルオロ- 3 H ~ キナゾリン | | |
| 4-オン | | |
| 3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6 | 150 | |
| - {[(2-ジメチルアミノーエチル)-メチル | | |
| ーアミノ] ーメチル} ーピリジンー2ーイル) ー | | |
| ピニル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4 | | |
| ーオン | | |
| 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー | 60 | |
| 2-[2-(6-ヒドロキシメチルーピリジン- | | |
| 2-イル) -ビニル] -3H-キナゾリン-4- | | |
| オン | | |

表1 (統き)

| 1L 17 190 . | 1050) / (11111 |
|---------------------------------|----------------|
| | またはナノモル濃度) |
| 酢酸6-{2-[3-(2-クロローフェニル) | 47 |
| - 6 - フルオロー 4 - オキソー 3、4 - ジヒドロ | |
| ーキナゾリン-2-イル]-ビニル}-ビリジン | |
| -2-イルメチルエステル | |
| 3-(2-プロモーフェニル)-2-[2-(6 | 39 |
| ージエチルアミノメチルーピリジンー2ーイル) | |
| ーピニル] ー6-フルオロ-3H-キナゾリン- | |
| オン | |
| 3(2-プロモーフェニル)-2-[2-(6- | 64 |
| ジエチルアミノメチルーピリジンー2-イル)- | |
| ピニル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン | |
| 酢酸6-{2-[3-(2-ブロモ-フェニル) | 114 |
| -6-フルオロー4-オキソー3,4-ジヒドロ | |
| - キナゾリン- 2 - イル] - ビニル} - ピリジン | |
| -2-イルメチルエステル | |
| 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー | 40 |
| 2-[2-(6-メトキシメチルーピリジン-2 | |
| イル) ビニル] 3 H キナゾリン 4 オン | |
| ジエチルアミノ酢酸6~(2-[3-(2-クロ | 130 |
| ローフェニル)-6-フルオロー4-オキソー3 | |
| , 4ージヒドローキナゾリンー2-イル]-ビニ | |
| ルしとけびシーラー イルマエルティエル | |

表1 (続き)

| 化 | 合 | 物 | |
|---|---|---|--|
| | | | |

1 C xoデータ(n M またはナノモル濃度)

| | 20.00 |
|-----------------------------------|-------|
| 6ーフルオロー3ー(2ーメチルーピリジンー3 | 16 |
| - イル) - 2 - [2 - (2 - メチル - チアゾール | |
| -4-イル) -ビニル] -3H-キナブリン-4 | |
| -オン | |
| 3-(2-プロモーフェニル)-6-フルオロー | - 49 |
| 2-[2-(6-ヒドロキシメチルーピリジン- | |
| 2-イル) -ビニル] - 3 H - キナゾリン-4 - | |
| オン | |
| 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー | 37 |
| 2-[2-(6-ピロリジン-1-イルメチルー | |
| ピリジン-2-イル)-ビニル]-3H-キナゾ | |
| リンー4ーオン | |
| 2-{2-[3-(2-クロロービリジン-3- | 55 |
| イル〉-6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジ | |
| ヒドローキナゾリンー2-イル]-1-ヒドロキ | |
| シーピニル トーニコチノニトリル | |
| 3-(2-クロローフェニル)-2-[2-(6 | 3 |
| ージエチルアミノメチル) ービリジンー 2ーイル) | |
| - 2 - ヒドロキシービニル] - 6 - フルオロ-3 | - |
| H - キナゾリン - 4 - オン | |
| 2-12-[3-(2-クロロービリジン3-イ | 52 |
| ル)-6-フルオロー4-オキソー3,4-ジヒ | |
| ドローキナゾリンー2ーイル] -1-ヒドロキシ | |
| - ビニル 6 - メチルーニコチノニトリル | |

| 1 5 | | |
|-----|--|--|
| | | |

| 化合物 | ICsoデータ (nM またはナノモル濃度) |
|-------------------------------|---------------------------|
| 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー | 13000 |
| 2-〔2-ヒドロキシ-2-(2-メチルーチア | |
| ゾールー4ーイル)ービニル]-3H-キナブリ | |
| ンー4ーオン | |
| 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー | 5500 |
| 2-[2-ヒドロキシ-2-(6-メチル-ビリ | |
| ジン2-イル)-ビニル]-3H-キナゾリン | |
| -4-オン | |
| 2-{2-[3-(2-クロローフェニル)-6 | 9 |
| −フルオロ−4−オキソ−3,4−ジヒドロ−キ | |
| ナゾリン-2-イル]-1-ヒドロキシービニル) | |
| -6-メチルーニコチノニトリル | |
| 2-{2-[3-(2-クロローフェスル)-6 | 20 |
| - フルオロー4 - オキソー3, 4 - ジヒドローキ | |
| ナゾリンー2ーイル]1-ヒドロキシービニル) | |
| ーニコチノニトリル | |
| 2-{2-[3-(2-クロローフェスル)-6 | [30 |
| - フルオロー4ーオキソー3、4ージヒドローキ | |
| ナゾリン-2-イル] -1-ヒドロキシービニル} | |
| ーペンゾニトリル | |
| 3~(2-クロローフェニル)-6-フルオロ~ | 250 |
| 2-(2-ヒドロキシー2-ピリジン-2-イル | |

表1 (統き)

| 化合物 | ICsoデータ (n M |
|------------------------------|--------------|
| | またはナノモル濃度) |
| 2-{2-[6-フルオロ-3-(2-メチル- | 119 |
| ピリジンー3ーイル)-4-オキソー3,4-ジ | |
| ヒドローキナゾリンー2ーイル] -1-ヒドロキ | |
| シービニル トーベンゾニトリル | |
| 2-{2-[3-(2-クロロービリジン-3- | 52 |
| イル)-6~フルオロ-4~オキソ-3,4-ジ | |
| ヒドローキナゾリンー2-イル] -1-ヒドロキ | |
| シーピニル】 ーペンゾニトリル | |
| 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー | 250 |
| 2-[2-(2-フルオローフェニル)-2-ヒ | |
| ドロキシーエチル] -3H-キナゾリン-4-オン | |
| 3-(2-クロローフェニル)-2-[(3-ピ | 2500 |
| ロリジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)- | |
| メチル] - 3H-チエノ [3.2-d] ピリミジ | |
| ン-4-オン | |
| 3-(2-クロローフェニル)-2-[(2-フ | 25 |
| ルオローフェニルアミノ) -メチル] -3H-チ | |
| エノ [3.2-4] ピリミジン-4-オン | |

2- ([3-(2-クロロービリジン-3-1ル) -6-フルオロ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ -キナゾリン-2-イルメチル]-アミノ)-ベ

ンゲニトリル

ニル) - アセトアミド

ICsoデータ (n M またはナノモル濃度) 15 3-{3-(2-クロローフェニル)-6-フル オロー4ーオキソー3、4ージヒドローキナゾリ ン-2-イルメチル]-アミノ\-ベンゾニトリ 3-(2-クロローフェニル)-2-[(3-ジ エチルアミノメチル-フェニルアミノ) -メチル] -6-フルオロ-3H-キナゾリン-4-オン 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー2 - (ビリミジン-2-イルアミノメチル)-3H ーキナゾリンー4ーオン 3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-3000 フルオロー2-(m-トリルアミノーメチル)-3H-キナゾリン-4-オン 3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6-フルオロー2-[(6-メチルーピリジンー2-イルアミノ) -メチル] -3H-キナゾリン-4 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー 145 2-(ビリジン-2-イルアミノメチル)-3日 -キナゾリン-4-オン N-(3-([3-(2-クロローフェニル)-258 6-フルオロー4-オキソー3、4-ジヒドロー キナゾリンー2ーイルメチル] -アミノ} -フェ

ICsoF-9(nM

| | | | 表1 (続き) | |
|----|---|-----|---------|--|
| Æ. | 숌 | 358 | | |

| | またはナノモル濃度) |
|---------------------------------|------------|
| 3~(2-クロローフュニル)~6~フルオロ~ | 11 |
| 2~[(3~ピロリジン-1-イルメチルーフェ | |
| ニルアミノ) - メチル] - 3 H - キナゾリン - 4 | |
| ーオン | |
| 2-1[3-(2-クロローフェニル)-6-フ | 23 |
| ルオロー4ーオキソー3,4ージヒドローキナゾ | |
| リン-2-イルメチル] -アミノト-ニコチノニ | |
| トリル | |
| 3-(2-クロロービリジン-3-イル)-6- | 45 |
| フルオロー2- [(2-フルオローフェニルアミ | |
| ノ)-メチル] -3 H-キナゾリン-4-オン | |
| 3~(2~クロローフェニル)~6~フルオロ~ | 14 |
| 2-[(2-フルオローフェニルアミノ)ーメチ | |
| ル]-3H-キナゾリン-4-オン | |
| 3-(2-クロローフェニル)-6-フルオロー | 259 |
| 2~[(6-メチルーピリジン-2-イルアミノ) | |
| -メチル] - 3 H - キナゾリン - 4 - オン | |

【0029】以下の処理は、バーキンソン病の処置にお けるドーパミンアゴニスト療法付随のジスキネジーの処 置において、群(A)、(B)、(C)、(D)、

(E) および(F) の化合物の効能を評価するのに使用 することができる。老齢の雌アカゲザルを以下のように パーキンソン病とする。各サルには、右内頭動脈を介し て、0. 4 mg/kgのMPTP (1-メチルー4-フェニ ルー1、2、3、6ーテトラヒドロビリジン)を最初に 注入する。3~6週間の挙動を評価し、安定な片側の欠 陥を有すると判定した後、その動物は、左の内頸動脈を 介して、2回目のMPTP注射を受けさせる。このプロ トコールに従い傷害を受けたサルは、L-ドーパとアポ モルフィネとに対して応答する安定な両側の欠陥を有す ることを示した。一度、サルがパーキンソン病にかかる と、ジスケネジーは、サルを1日2回PHNO((+) -4-プロビル-9-ヒドロキシナフトキサジン)(ド ーバミンアゴニスト)の皮下注射で処置することによっ 40 リドンまたはヒドロキシブロビルメチルセルロース); てほぼ3~6週間かけて誘発される。ジスケネジーは、 PHNO注射後30分で評価し、次の120分間、30 分無に以下を考慮して評価される。ジスケネジーのタイ ブ (舞踏病、ジストニア) ; 強度 (0=不在:1=軽 度;2=中程度;3=重度);および、局所解剖(腕) 足、胴体、全身化)。全てのスコア(0-3)は、5つ の測定値で平均を取る。スコアリングは、コードしたビ デオテープより盲目的に行う。ついで、群(A).

(B)、(C)、(D)、(E)または(F)の化合物

q~1 mq/kqで投与する。

【0030】本発明の方法に使用される薬学的組成物 は、当業者になじみの深い方法に従い製造することがで きる。例えば、群(A)、(B)、(C)、(D)、 (E) もしくは (F) の化合物またはその薬学的に許容 可能な塩(以降、"活性成分"と称す)を含有する薬学 30 的組成物は、1種以上の薬学的に許容可能な担体を使用 して慣用的な方法で配合することができる。かくして、 活性化合物は、経口、頬、鼻腔内、非経口(例えば、静 脈内、筋肉内または皮下)用、経皮用(例えば、パッ チ、軟膏、クリームまたはイオン導入法) または直腸投 与用に配合されるか、あるいは、吸入または散布による 投与のために適した形に配合される。

【0031】経口投与については、薬学的組成物は、薬 学的に許容可能な賦形剤、例えば、結合剤(例えば、予 めゲラチン化されたトウモロコシ澱粉、ポリビニルピロ 充填剤(例えば、ラクトース、微結晶セルロースまたは リン酸カルシウム);滑剤(例えば、ステアリン酸マグ ネシウム、タルクまたはシリカ) : 崩壊剤 (例えば、ボ テト澱粉またはナトリウム澱粉グリコレート);また は、湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)と慣用 的な手段によって製造される、例えば、錠剤またはカブ セルの形を取ることができる。錠剤は、当分野周知の方 法によって被覆することができる。経□投与のための液 体製剤は、例えば、溶液、シロップまたは懸測液の形を をドーパミンアゴニストと一緒に投薬範囲O.05 mq/k 50 取ることができ、あるいば、それらは、使用前に水また は適当なビヒクルで調製するための乾燥製品として提供 することができる。このような液体製剤は、薬学的に許 突可能な添加剤。例えば、軽潤剤(例えば、ソルビトー ルシロップ、メチルセルロースまたは水素化された食用 油) ;乳化剤(例えば、レシチンまたはアカシア);非 水性ビヒクル(例えば、アーモンド油、オイル状のエス テル類またはエチルアルコール);および、保存剤(例 えば、メチルもしくはプロビルローヒドロキシベンゾエ ートまたはソルビン酸)と慣用的な手段によって製造す るととができる。

[0032] 頬投与については、薬学的組成物は、慣用 的な方法で配合された錠剤またはロゼンジの形を取るこ とができる。

【0033】活性化合物は、慣用的なカテーテル挿入技 術または注入を使用することを含む注射による非経口投 与のために配合することができる。注入のための配合物 は、単位剤形の形、例えば、アンブル内もしくは多用量 コンテナ中に保存剤を加えて提供することができる。組 成物は、オイル状または水性ビヒクル中で、懸濁液、溶 液または乳化液のような形を取ることができ、懸濁剤、 安定剤および/または分散剤のような配合剤を含有する ことができる。これとは別に、活性成分は、適当なビヒ クル、例えば、バイロジェンを含まない滅菌水で、使用 前に、再期製するための粉末の形態であってもよい。 [0034]活性化合物は、また、例えば、慣用的な座 剤基剤 例えば ココアバターまたはその他のグリセリ ド類を含有する直腸組成物。例えば、座割または保持流 腸に配合することができる。

【0035】鼻腔投与または吸入による投与のために は、活性化合物は、便宜上、患者によって絞り出される 30 ッチ、クリーム、軟膏またはイオン導入法の形を取ると かまたはポンプ輸送されるボンプスプレーコンテナから の溶液または懸濁液の形。または、加圧コンテナまたは*

* ネブライザー(nebulizer)から安定な推進剤、例えば、 ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタ ン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または その他の適当なガスの使用によるエアロゾルスプレー供 給で供給される。加圧エアロゾルの場合には、投薬単位 は、計量された量を供給するバルブを設けることによっ て測定することができる。加圧コンテナまたはネブライ ザーは、活性化合物の溶液または懸濁液を収容すること ができる。吸入器または散布器に使用されるカプセルお よびカートリッジ (例えば、ゼラチン製の) は、活性化 合物と適当な粉末基剤、例えば、ラクトースまたは澱粉 の粉末混合物を含有させて配合することができる。

【0036】処置を要する平均ヒト成人の経口、非経口 または頬投与のために本発明の方法で使用される活性化 合物の提案用量は、例えば、1日1~4回投与すること のできる単位用量当たり活性成分0.01~100mg/k oである。

【0037】平均ヒト成人の処置における本発明の方法 で使用されるエアロゾル配合物は、好ましくは、エアロ 20 ゾルの各計量された用量または "バフ (puff) "が20 μg ~1000 uaの活性化合物を含有するように決められ る。エアロゾルでの総日用量は、100μa~10maの 範囲内である。投与は、1日数回、例えば、2、3、4 または8回行うことができ、例えば、各回、1、2また は3用量与えることができる。

【0038】経皮投与のためには、組成物は、例えば、 それぞれ、1991年4月2日および1994年11月 15日に発行された米国特許 5,004,610および5,364,63 0亿記載されているような慣用的な方法で配合されるパ とができる.

| | さらの対象を |
|--|--------|

| (51)Int.Cl.* | 識別記号 | F I | |
|-------------------|-------|----------------|------|
| // C O 7 D 239/91 | | C 0 7 D 239/91 | |
| 401/04 | 239 | 401/04 | 239 |
| 401/06 | 239 | 401/06 | 239 |
| 401/12 | 2 3 9 | 401/12 | 239 |
| 401/14 | 207 | 401/14 | 207 |
| | 239 | | 239 |
| 403/04 | 239 | 403/04 | 239 |
| 403/10 . | 207 | 403/10 | 207 |
| 403/12 | 207 | 403/12 | 207 |
| 405/04 | 209 | 405/04 | 209 |
| 413/14 | 2 1 3 | 413/14 | 213 |
| 417/06 | 2 3 9 | 417/06 | 239 |
| 417/14 | 213 | 417/14 | 2.13 |

495/04 1 0 5

495/04

105Z

(72)発明者 ウィリアム・マクコーワン・ウェルチ・ジュニアー アメリカ合衆国コネチカット州06355、ミスティック、ピークォット・アベニュー 116